

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

U.E.R. DE MEDECINE LYON NORD

Année 1977 — N° 444

DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES
DU PALUDISME DE PRIMO-INVASION
OBSERVÉ EN FRANCE CHEZ L'EUROPÉEN

T H E S E

présentée

à l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 25 Octobre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc TRIVIDIC

Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées

né le 13 Juillet 1952
à DOUARNENEZ
(Finistère)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

U.E.R. DE MEDECINE LYON NORD

Année 1977 — N°

**DIFFICULTÉS DIAGNOSTIQUES
DU PALUDISME DE PRIMO-INVASION
OBSERVÉ EN FRANCE CHEZ L'EUROPÉEN**

T H E S E

présentée

à l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 25 Octobre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marc TRIVIDIC

Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées

né le 13 Juillet 1952
à DOUARNENEZ
(Finistère)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

DEPT. DE MEDICINE - 69622

1984 - 1985

DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES
DU PALUDISME DE PRIMO-INVASION
OBSERVE EN FRANCE CHEZ L'EUROPEEN



1984-1985

1. L'EUROPEEN ET LE PALUDISME
2. LE PALUDISME DE PRIMO-INVASION
3. LE PALUDISME DE REINVASION

1984

MARC TRIVIDIC

1984 - 1985

1984 - 1985

1984 - 1985

1984 - 1985

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

8, avenue Rockefeller

69373 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L' UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D.GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E.ELBAZ

Deuxième Vice-Président : B.ROUSSET

Troisième Vice-Président : R. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A)

Alexis Carrel : Directeur : Professeur MORNEK

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A)

Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Professeur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur : Professeur J.DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J.HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur R. GINET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0008

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Professeur WORDE J.F.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M.GALLET J.
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : M.MONNET Guy

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle COMTE BELLOT.

- COMPOSITION DU JURY -

Président :

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

U.E.R Lyon Nord.

Assesseurs :

Monsieur le Professeur J.P GARIN

U.E.R Lyon Nord

Monsieur le Professeur M. GIROUD
(Professeur Agrégé du Val de Grâce)

U.E.R Alexis-Carrel

Monsieur le Professeur Agrégé J.L BERTRAND

U.E.R Sud-Ouest.

A MA FEMME

Avec tout mon amour et pour ses 25 ans.

A MA PETITE FILLE CHRISTELLE

Avec toute ma tendresse.

A MES PARENTS

En témoignage de grande affection et d'infinie reconnaissance pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MES GRANDS-PARENTS

Vous resterez pour moi, l'exemple du travail, de la persévérance, de la joie de vivre.

Trouvez-ici un gage de toute l'admiration que je vous porte.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

A MA BELLE MERE

Que ce travail vous assure mon filial attachement.

A MON FRERE, A MA SOEUR

Avec toute mon affection

A TOUTE MA FAMILLE et BELLE FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL THALLABARD

Commandant l'Ecole du Service de Santé des Armées

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF SEPETJIAN

Commandant en second l'Ecole du Service de Santé des Armées

A TOUS LES CADRES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES DE LYON

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE LYON

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Après nous avoir accueillis avec bienveillance dans votre service, vous avez bien voulu nous faire un très grand honneur en acceptant de présider cette thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement à la Faculté et d'admirer votre érudition.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY.

Monsieur le Professeur J.P.GARIN.

Vous avez accepté de nous confier ce travail, vous nous avez guidé dans son élaboration, nous espérons ne pas trop vous décevoir.

Avec vous, nous avons fait nos premiers pas en parasitologie et avons appris à connaître le Paludisme qui vous est familier.

Pour l'Honneur que vous nous faites de siéger à notre jury, qu'il nous soit permis de vous exprimer très respectueusement notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur M. GIROUD.

Professeur agrégé du Val-de-Grâce.

Nous vous remercions d'avoir aimablement accepté de nous juger et vous assurons de notre sincère reconnaissance pour l'Honneur que nous apporte votre présence à notre jury.

Monsieur le Professeur agrégé J.L. BERTRAND.

Pendant notre séjour dans le service du Pr. BERTOYE nous avons pu apprécier la richesse et la clarté de votre enseignement.

Très honoré de votre présence à notre jury, nous vous prions de croire à notre profonde gratitude.

- S O M M A I R E -

- HISTORIQUE
- INTRODUCTION
- CIRCONSTANCES D'APPARITION
- MATERIEL D' ETUDE
- ETUDE ANALYTIQUE
- AUTRES ASPECTS CLINIQUES
- DIAGNOSTIC
- PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT
- CONCLUSION
- BIBLIOGRAPHIE

H I S T O R I Q U E



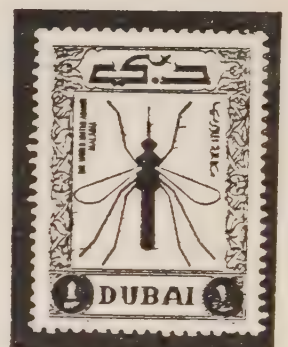
Le caractère spectaculaire de l'accès palustre avec sa classique triade " frissons-chaueur-sueurs " et sa rythmicité tierce ou quarte, a permis la reconnaissance de l'affection dès les temps anciens.

Effectivement, dès l'an 4000 avant Jésus-Christ, Hippocrate et Galien décrivaient déjà des fièvres périodiques qu'Arétée en Grèce incriminait dans le déclin de son pays.

En Italie, Varron (1^o siècle avant J.C) puis Columelle (1^o siècle) observent, décrivent la maladie et incriminent l'ingestion d'insectes voisinant les marais dans la genèse de l'affection.

La maladie sévira durement au Moyen-Age dans les régions marécageuses d'Europe et Mercatus, médecin de Philippe II, distingue dans les fièvres tierces une variété maligne.

Lancisi au XVII^e siècle, soupçonne à nouveau le marécage. Le terme de Malaria (qui s'est maintenu depuis 1743 dans les pays anglo-saxons) rappelle encore la croyance des effets nocifs du " mauvais air " dégagé par les eaux dormantes des marécages.



Malgré ses accès de fièvre périodique, le paludisme se dégageait mal de la multitude des fièvres intermittentes. En 1630, Don Francisco Lopez de Cannizares apprend des Indiens du Pérou les vertus de l'écorce de quinquina. Dès lors, les fièvres sont divisées en deux groupes selon leur sensibilité ou leur résistance à cette drogue.



Pelletier et Caventou (1820) en isolent l'alcaloïde actif, la quinine, que Maillot utilise au cours de la campagne d'Algérie (1830).

La découverte de l'agent pathogène et de son vecteur a été le fruit des travaux de l'ère pastoriennne.

Lancisi (1711) - Bright (1831) - Meckel (1847) - Jones (1876) avaient déjà signalé la coloration brunâtre des viscères (cerveau-rate) d'individus décédés du paludisme et reconnu que cette coloration était due à l'accumulation dans les organes et le sang d'un pigment noirâtre surchargeant de préférence le protoplasme des G.B. ("leucocytes mélanifères").



Recherchant précisément ces leucocytes mélanifères, en 1878, Lavéran constate à l'examen de sang de malades la présence de cellules pigmentées, ovoïdes ou en croissant et attachées aux globules rouges. Ces premières constatations furent confirmées à Constantine en 1880 où il assiste à l'émission par l'une de ces cellules, d'éléments mobiles ressemblant à des flagelles.

Marchiafava et Celli sont les premiers à entrevoir une partie du cycle de développement du parasite ; mais c'est Golgi qui, de 1886 à 1889, établit les rapports entre les différentes formes parasitaires, décrit la multiplication des hématozoaires par sporulation et nota la coïncidence avec les accès fébriles (cycle schizogonique de Golgi).

Les travaux de Golgi - Marchiafava - Bignagni (1894), contestés par Laveran, permirent la description de trois espèces d'hématozoaires (Plasmodium precox - P. vivax - P. malaria), séparées à leur origine par les différences morphologiques constatées entre les parasites de la fièvre tierce et de la fièvre quarte.

Parallèlement se trouve peu à peu élucidé le mode de transmission.

Alors qu'on évoquait auparavant une contamination par l'air (malaria), la mise en évidence par Manson de larves de filaires de Bancroft dans les muscles thoraciques du " moustique gris " permet de suspecter la transmission du paludisme par un vecteur animé et Laveran en 1884 écrivait déjà : " Les moustiques abondent toujours dans les localités palustres et l'on a constaté que le drainage du sol, qui supprime les fièvres, supprime aussi les moustiques. Peut-être ces insectes jouent-ils un rôle dans la propagation du paludisme comme dans celle de la filariose ".

Effectivement, de 1895 à 1898, la transmission du paludisme par un moustique du genre anophèle est soupçonnée par Ross et confirmée par Grassi en 1898 qui établit définitivement le cycle sporogonique chez l'insecte vecteur.



Crocyans en 1920 isole une quatrième espèce plasmodiale : *Plasmodium Ovale*.

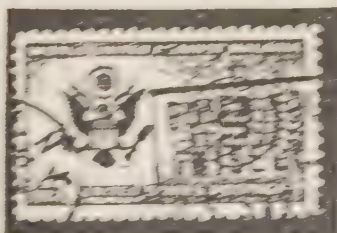
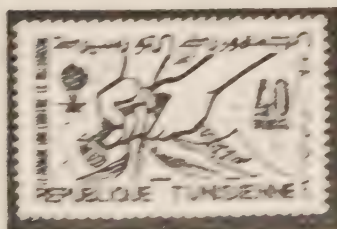
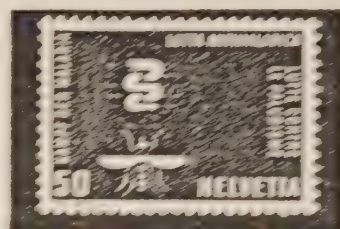
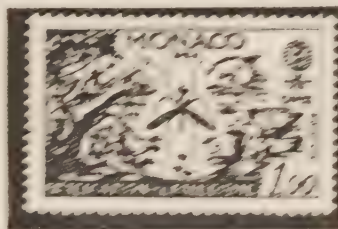
Bien plus tard, en 1948, Short et Garnham mettent en évidence l'existence d'un cycle *exo-erythrocytaire* tissulaire dans le foie du singe et de l'homme, expliquant ainsi la phase prépatente et la survenue des rechutes (après de reviviscence schizogonique).

Ainsi un point final était-il mis à la connaissance de l'agent du paludisme et de sa transmission.

Depuis cette époque, de nombreux travaux ont été entrepris sur le paludisme. Parmi ceux-ci, il convient d'insister sur les efforts des Allemands (Wienzsch en particulier), pour trouver des anti-paludéens de synthèse.

Parallèlement, la lutte vectorielle s'est organisée par l'utilisation massive d'insecticides de contact à effet rémanent en vue de l'éradication totale des anophèles.

Mais l'apparition progressive de résistances de certaines espèces plasmodiales aux produits de synthèse et des vecteurs aux insecticides de contact a assombri l'avenir et le programme que s'était fixé l'O.M.S.



I N T R O D U C T I O N

Maladie parasitaire la plus répandue à la surface du globe avec l'Amibiase, le paludisme se définit comme une affection endémique ou endémo-épidémique transmise par un moustique du genre Anophèle et due à la pullulation dans le sang de diverses espèces plasmodiales spécifiques de l'homme (*Plasmodium Falciparum* - *Plasmodium Vivax* - *Plasmodium Ovale* - *Plasmodium Malariae*).

Si le paludisme a pratiquement disparu des pays d'Europe Occidentale, il apparaît trop souvent encore comme une affection exotique reléguée dans les régions tropicales lointaines et sous-développées. Pourtant le paludisme d'importation reste plus que jamais une maladie d'actualité quelquefois mortelle, parce que non diagnostiquée précocément.

Une meilleure information des médecins et des voyageurs devrait en réduire le nombre et la gravité.

Le fondement de notre étude sera donc de rappeler aux praticiens la réalité et les difficultés diagnostiques que peut poser le paludisme de primo-invasion, chez un patient non originaire d'un pays d'endémie palustre et d'insister sur la valeur d'une enquête anamnétique soigneusement dirigée, complétée d'un bilan biologique approprié (goutte épaisse, lame de sang, sérodiagnostic éventuellement).

La lecture des traités de nos glorieux auteurs classiques (Laveran - Le Dantec - Marchoux - Manson) nous a paru un temps essentiel dans l'élaboration de ce travail en raison de la finesse sémiologique de leur analyse du paludisme telle qu'ils l'observaient au début de ce siècle.

CIRCONSTANCES D'APPARITION

Au milieu du siècle dernier, les praticiens de notre pays avaient encore à connaître des " fièvres paludéennes ". La Sologne, les Dombes, la Saintonge, la Lorraine, La Corse... constituaient les derniers retranchements du paludisme.

Le début du XX^e siècle a vu peu à peu s'éteindre ces foyers et l'on peut, à l'heure actuelle, en France, considérer que le paludisme autochtone a disparu.

Cependant, le nombre de cas de paludisme observés dans notre pays est actuellement peut-être, plus élevé que par le passé, car du fait de la multiplicité accrue des échanges de populations entre pays chauds et pays tempérés, échanges facilités par la rapidité des transports, le praticien est amené couramment à traiter les malades porteurs de paludisme importé.

Dans de nombreux cas malheureusement, le diagnostic n'est pas fait immédiatement et ce retard peut parfois avoir des conséquences très graves. C'est la raison pour laquelle nous voulons ici attirer une fois de plus l'attention des médecins praticiens sur cette maladie en essayant de voir dans quelles circonstances, on peut être amené à faire le diagnostic.

1^o cas :

Le malade méconnaît ou ignore le paludisme. Il a séjourné dans un pays tropical, n'a pas été averti du danger réel du paludisme, et n'a pris aucune précaution particulière.

Ce séjour a été habituellement de courte durée ; C'est par exemple le cas de personnes ayant à effectuer une mission rapide d'ordre professionnel ou touristique dans un pays tropical et qui s'y rendent sans prendre plus de précautions que s'ils faisaient le même voyage en Europe. Or, il suffit de quelques instants pour que l'individu soit piqué par un anophèle porteur de sporozoïtes. C'est ainsi que l'on a pu observer

des cas de paludisme chez des individus ayant fait une brève escale sur un terrain d'aviation situé en région tropicale, au cours d'un voyage qui les conduisait d'un pays indemne de paludisme vers la France. Dans ces cas, habituellement, le diagnostic n'est fait qu'avec un certain retard, souvent par défaut ou absence d'interrogatoire.

2° cas :

Fausse sécurité par méconnaissance du mode d'action des médicaments dits " préventifs ". Le malade a séjourné dans un pays où règne le paludisme, a été soumis régulièrement à un traitement dit " prophylactique ", n'a jamais présenté le moindre accès de paludisme pendant tout son séjour Outre-Mer. Le paludisme étant révélé pour la première fois quelques semaines, voire quelques mois après le retour en France. Ce cas n'est pas exceptionnel. Il est avant tout le fait des individus ayant séjourné dans un pays où règne le paludisme à P. Vivax (il faut savoir en effet que tous les médicaments anti-paludiques utilisés en prophylaxie : quinine, mépacrine (Quinacrine), proguanil (Paludrine) , chloroquine (Nivaquine) , amodiaquine (Flavoquine) , pyriméthamine (Malocide)... , qui sont tous des schizonticides, n'ont aucune action sur les formes exo-erythrocytaires responsables des manifestations tardives ou des rechutes du paludisme à P. vivax. Il ne faut donc pas s'étonner de voir des manifestations palustres, parfois sérieuses, survenir plusieurs semaines, voire plusieurs mois, après leur retour en France , chez des personnes qui n'ont jamais eu de paludisme et qui croient avoir été protégées alors que le traitement qu'elles ont suivi n'avait qu'une action suppressive pendant toute la durée de la prise du médicament. Les malades ont été mis à l'abri des manifestations morbides en raison de l'action schizonticide de ce dernier, mais pour éviter les rechutes tardives, il aurait fallu faire appel à des médicaments agissant sur les formes exo-erythrocytaires.

Lorsqu'il s'agit d'une infestation à Plasmodium falciparum cependant, l'intérêt d'une protection Nivaquinique poursuivie un minimum

de six semaines après le retour en Métropole, ne souffre d'aucune discussion.

En effet, en raison de la brièveté de survie des schizontes hépatiques de cette espèce plasmodiale, elle prévient la redoutable fièvre pernicieuse d'invasion au pronostic si sombre en raison du retard fréquemment apporté à son diagnostic.

Un nouveau problème, posé par l'apparition depuis 1967 dans le Sud-Est asiatique, ainsi qu'en Amérique Latine, de souches de *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistantes, doit être présent à l'esprit de chacun, (même si le continent africain paraît jusqu'à ce jour épargné) en raison des conséquences thérapeutiques et prophylactiques qu'elles entraînent.

Il convient cependant, à l'heure actuelle, de ne pas surestimer la fréquence de ces cas, qui ne diminuent en rien la valeur préventive de la Nivaquine.

3° cas :

Plus complexe est le problème posé par les patients sans antécédents palustres et n'étant jamais sortis de France. L'installation d'un syndrome fébrile atypique sera l'objet d'une enquête étiologique longue et souvent stérile. Néanmoins, c'est dans ce cadre que seront discutées les hypothèses d'un paludisme transfusionnel ou autochtone, sur les données d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux.

Ce cas particulier de paludisme transfusionnel, assez spécifique des pays européens, notamment la France, a volontairement été exclu de notre étude. Il convient cependant de rappeler que ce paludisme vient au deuxième rang après l'hépatite virale dans le groupe des maladies infectieuses compliquant la transfusion sanguine; en effet, les hématozoaires se conservent dans le sang à 4°C, pendant plusieurs jours et peuvent donc être transmis à un receveur par une transfusion. Le donneur semi-immunisé, à priori bien portant, présente un parasitisme latent que seules les méthodes immunologiques peuvent dépister.

De tels cas se traduisent par une fièvre isolée qui apparaît une semaine après la transfusion. Le cycle du parasite est uniquement intra-globulaire de telle sorte qu'il n'y aura pas de rechute tardive.

La meilleure prophylaxie est donc l'éviction des donneurs suspects pour une période de 5 ans.

CONCLUSION :

Le diagnostic du paludisme doit être rapidement fait si l'interrogatoire des malades présentant un état fébrile est bien conduit. Cet interrogatoire doit porter - nous ne saurions trop y insister - sur les antécédents géographiques des malades : A notre époque où l'on voyage beaucoup, il importe de savoir si le malade a vécu dans un pays chaud, dans quel pays chaud, car le paludisme demeure la principale endémie régnant dans les régions sub et inter-tropicales du monde. Il faut savoir que l'on peut contracter le paludisme en quelques instants, au cours d'un bref séjour en pays chaud et il faudra surtout ne pas oublier qu'un paludisme en apparence primitif peut se manifester dans notre pays, tantôt parce que le malade a fait un séjour rapide et que la durée de l'incubation de la maladie a dépassé la durée du voyage, tantôt parce que le malade a été soumis à un traitement préventif suppressif, qui l'a mis à l'abri des manifestations morbides pendant tout le temps qu'il le suivait, mais n'a pas détruit les formations parasitaires profondes exo-érythrocytaires, causes des manifestations tardives du paludisme.

Ce n'est pas parce qu'un individu a été soumis à ce que l'on appelle la " prophylaxie " et qu'il n'a jamais eu le moindre accès palustre pendant son séjour dans les pays chauds, qu'il faut récuser d'emblée le diagnostic du paludisme.

M A T E R I E L D ' E T U D E

A - CRITERES DE SELECTION.

Cette étude a été réalisée à partir d'une cinquantaine de cas de paludisme aigu, hospitalisés ou vus en consultation à la clinique des Maladies Infectieuses de l'Hôpital de la Croix Rousse (Pr.Bertoye Pr Garin) de 1965 à 1976.

L'analyse de ces observations nous a permis de sélectionner une quinzaine de cas, en fonction :

1 - de l'origine ethnique des patients .

Ainsi, tous les sujets autochtones des pays à endémie malarique qui séjournent en France pour des raisons très diverses (études - stages - travailleurs Nord-Africains ...) ont été volontairement exclus puisque chez eux, le paludisme n'était généralement pas à sa première manifestation, et qu'ils se savaient déjà paludéens.

Notre série de malades est constituée uniquement d'Européens, français pour la plupart, sans distinction d'âge, de sexe, de niveau socio-professionnel...

2 - de l'étude des antécédents.

Seuls, deux patients de notre série (Obs. n° XI et XVI) avaient déjà présenté des accès typiques de paludisme, antérieurement à leur hospitalisation.

Si l'observation XVI n'a pas fait l'objet d'une étude analytique comme les précédentes, son choix nous a paru cependant justifié pour illustrer les problèmes de diagnostic différentiel.

Les autres cas sont tous des sujets neufs, sans immunité vis à vis de l'hématozoaire, qui viennent d'effectuer un séjour touristique ou d'affaires dans un pays d'endémie, sous couvert ou non de chimio-prophylaxie.

3 - de la symptomatologie inaugurale.

Seuls les accès de primo-invasion , non diagnostiqués au moment de l'hospitalisation, en raison de leur polymorphisme symptomatique, nous ont paru dignes d'intérêt et l'occasion de rappeler les

aspects cliniques variés que peut revêtir la phase aigue de l'infection palustre chez l'Européen au décours d'un voyage récent en pays tropical ou équatorial.

4 - des données parasitologiques et sérologiques.

Tous les cas rapportés ont été formellement rattachés au paludisme soit :

- directement par la découverte de l'hématozoaire sur le frottis sanguin,
- de façon rétrospective par la positivité du sérodiagnostic par immuno-fluorescence indirecte (sur antigène hétérologue de *P.cynomolgi*) quand le frottis était négatif.

Il n'a pas été utilisé d'antigène homologue spécifique (*P.fal-ciparum*, *P. vivax*, *P.malariae*) dans nos réactions sérologiques.

B - OBSERVATIONS.

O B S E R V A T I O N n° I

P... Jean

36 ans - agent technique

n° 23 710 (1965)

RESUME.

Malade de 36 ans, hospitalisé pour bilan d'un malaise d'allure comitiale au décours d'un paludisme récent à *Plasmodium falciparum*. La nature épileptogène des troubles présentés a été confirmée électriquement par les épreuves de stimulation chimique à la mégimide associée à la S.L.I. Sous traitement antipaludéen et barbiturique, évolution clinique très favorable avec normalisation du tracé E.E.G.

OBSERVATION.

Cet agent technicien de 36 ans, sans antécédent particulier hormis un éthylysme chronique, a présenté pour la première fois en mai 1965 au retour d'un séjour en Côte d'Ivoire, sans prise prophylactique de Nivaquine, une crise de paludisme à *Plasmodium falciparum*, traitée par Nivaquine.

Deux mois plus tard (août 65), il a présenté un malaise évoquant fortement une crise d'épilepsie : phase prodromique constituée d'une impression de brouillard visuel, puis perte de connaissance brutale avec crise convulsive, morsure de langue - incontinence urinaire - luxation de l'épaule suivie d'une phase post-critique avec céphalées et désorientation.

L'apparition d'un nouveau malaise avec impression de brouillard visuel, totalement résolutif à l'absorption de 3 comprimés de Nivaquine le mois suivant, justifiait une première hospitalisation pour explorer la nature de ces manifestations.

L'examen somatique à son admission était entièrement normal. Le bilan biologique n'objectivait aucun trouble métabolique (glycémie - calcémie normales). L'interrogatoire ne retrouvait pas d'antécédents familiaux ou personnels de comitialité.

Un premier tracé électro-encéphalographique pratiqué dans les conditions normales, n'a montré aucun signe de souffrance en foyer, ni aucune activité épileptogène . Mais un second E.E.G avec stimulation chimique à la Mégéride associée à la S.L.I. a rapidement révélé la nature comitiale des malaises présentés.

Par ailleurs, il existait une diplopie dans le regard latéral gauche. Un traitement antipaludéen et barbiturique (Alepsal 5cg/j) fut prescrit pour une durée de 3 mois.

Néanmoins, 4 jours après un séjour hospitalier, ce patient a présenté un nouveau malaise avec troubles visuels (incapacité de fixer un objet , petits mouvements de latéralité, s'accompagnant de nausées, de sueurs, d'anxiété, de vertiges à la fermeture des yeux) sans troubles objectifs à l'examen clinique, qui fit néanmoins majorer la dose d'Alepsal (2 com/j). A noter que la sérologie paludéenne a toujours été positive au 1/20, ce qui est faible pour un paludisme si récent.

Revu à un an d'intervalle, l'état général de cet homme était des plus satisfaisants,

- pas de nouvelle crise convulsive,
- aucune récurrence fébrile
- normalisation E.E.G.

autorisant donc l'arrêt définitif de l'Alepsal et de la Prémaline. Un nouveau E.E.G. pratiqué en mai 1968, à la veille d'un départ en Iran, était strictement normal.

O B S E R V A T I O N n° II

A... Apolon

42 ans

Industriel

n° 26 658 (1969)

RESUME.

Paludisme d'invasion , asplénomégalique, de type pseudo-typhoïdique chez un homme de 42 ans, résidant depuis de nombreuses années à Dakar, après un séjour en brousse, affirmé par la présence de Plasmodium falciparum sur le frottis sanguin et la positivité de la sérologie.

Cure radicale par Nivaquine et Rhodopréquine.

Evolution favorable (pyrexie stable après 72 heures de traitement).

OBSERVATION.

Ce patient est adressé par l'Hôpital d'Albertville (Savoie) à la clinique des maladies infectieuses de la Croix Rousse , le 19 janvier 1969, pour suspicion de fièvre typhoïde.

L'histoire clinique de cet homme de 42 ans, résidant depuis de nombreuses années à Dakar, a débuté vers le 11 janvier, date de son retour en France par une impression de " froid thoracique " avec installation d'une température en plateau supérieure à 39°, s'accompagnant de sueurs modérées mais sans frisson, ni syndrome douloureux musculaire ou articulaire, ni trouble digestif.

Année: 1962		Nom: M. A.		Age: 42		Pavillon:		Office:		N° du Lit:		Chef de Service:		Feuille N°:			
Mois: Janvier		Dates: --		11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
T.A	U	P	T														
30	7 L	180	41°														
28		170															
26	6 L	160	40°														
24		150															
22	5 L	140	39°														
20		130															
18	4 L	120	38°														
16		110															
14	3 L	100	37°														
12		90															
10	2 L	80	36°														
8		70															
6	1 L	60	35°														
4		50															
Poids																	
MÉDICATIONS	NIVAQUINE				6 6 6 6 6												
DIVERS																	

Durant son hospitalisation à l'Hôpital d'Albertville, furent pratiquées diverses hémocultures et sérologies (T.A.B. - Malte ...) toutes négatives. La VS était à 35% et la N.F.S normale le 13 janvier, objectivait une légère polynucléose le 15.

La radiographie pulmonaire objectivait des séquelles pleurales gauches (pleurésie G + péritonite tuberculeuse en 1942) et faisait discuter une opacité para-hilaire droite .

L'échec manifeste d'une antibiothérapie aveugle et complexe, suivie depuis le 11 janvier (Tifomycine per os, pénicilline I.M., Gentalline I.M. puis Colimycine) justifie alors son transfert à Lyon.

A son arrivée dans le service (le 19 janvier)

- L'interrogatoire nous apprend qu'il n'a jamais présenté de maladie tropicale durant son long séjour à Dakar, (bilan de santé négatif un

an plus tôt, à l'hôpital Cochin - Paris) mais qu'il vient d'effectuer récemment, du 24 décembre au 6 janvier, un déplacement en brousse où il a peut-être consommé de l'eau douteuse (Il n'est pas précisé dans l'observation si le malade a respecté ou non une chimioprévention paludéenne).

L'examen est entièrement négatif : pas de rate, pas d'adénopathie, gorge propre, mais le foie est perçu et les conjonctives sont légèrement sub-ictériques. Les urines étaient foncées, légèrement acajou.

- L'image pulmonaire était toujours suspecte avec persistance de l'opacité para-hilaire droite (déjà notée) s'accompagnant en plus d'une opacité en masse de la base droite. La cuti était négative.

Le premier diagnostic porté fut donc celui d'une pneumopathie de la base droite. Mais il fut rapidement rectifié par la connaissance de la lame de sang qui objectivait la présence de nombreux schizontes jeunes de *Plasmodium falciparum*, affirmant par là même, l'origine palustre initialement écartée de cette pyrexie en plateau.

La sérologie paludéenne respectivement positive au 1/80 et 1/60 les 22 et 27 janvier, au 1/320 le 2 février, s'est négativée le 18 mars.

L'hémogramme pratiqué le 25 janvier montrait une anémie (GR : 3 720 000 - Hb : 9,9) ainsi qu'une leuconeutropénie (GB : 5400 - polynucléaires 51%) avec lymphomonocytose.

L'évolution a été des plus favorables sous Nivaquine (3 cps/j pendant 5 jours) complétée par un traitement de consolidation à la Rhodopréquine (3 cps/j/pendant 5 jours).

COMMENTAIRE.

Ce malade s'est certainement contaminé entre le 24 décembre et le 6 janvier, alors qu'il effectuait une tournée dans une réserve de chasse à la frontière du Sénégal et de la Guinée. Il s'est comporté comme s'il s'agissait d'une primo-invasion paludéenne, car du 11 au 21 janvier, la température oscillait entre 38°2 et 40°8, la période secondaire des accès n'étant pas encore amorcée. C'est pourquoi, la recherche d'hématozoaires effectuée initialement était négative.

O B S E R V A T I O N n° III

P... Manuel

29 ans - Géo-physicien.

n° 27 298 (1969)

RESUME.

Paludisme à *Plasmodium falciparum*, contracté en Malaisie, en raison d'une chimioprophylaxie défectueuse.

Fièvre d'invasion oscillante.

Evolution favorable sous Nivaquine.

OBSERVATION.

Ce géo-physicien de 29 ans est vu le 12 juillet 1969, à l'issue d'un séjour de 3 mois en Australie, puis en Malaisie.

A la fin du mois de juin, est apparu un état fébrile s'accompagnant de manifestations digestives (ballonnement - douleurs épigastriques), justifiant son rapatriement en France. A deux reprises, fut observé un accès de fièvre avec frissons et sueurs.

Depuis que le malade est en France (le 7 juillet), la température est pratiquement permanente, avec de rares défervescences de courte durée, quelques sueurs mais pas de frisson.

A son admission dans le service, il est apyrétique.

Année : 1959		Nom : P MANUEL		Age : 29		Pavillon : OFFICE : N° du lit :		Chef de service :		Feuille N°			
Mois Juillet		Dates ..		13	14	15	16	17	18				
T. A	U	P	T										
30	7 L	180	41°										
28		170											
26	6 L	160	40°										
24		150											
22	5 L	140	39°										
20		130											
18	4 L	120	38°										
16		110											
14	3 L	100	37°										
12		90											
10	2 L	80	36°										
8		70											
6	1 L	60	35°										
4		50											
Poids													
MEDICATIONS	NIYAQUINE												
DIVERS													

L'examen objectivait :

- un sub-ictère,
- une hépatomégalie (foie à 2 TDD - rate sensible)
- sans autres signes viscéraux.

Sur le plan biologique, on notait :

- une anémie (à 2 940 000 GR - Hb : 9,8)
- une leuconeutropénie (GB : 3 400 - polynucléaires : 27%)

L'examen de la lame de sang pratiqué dans le service a montré la présence de Plasmodium falciparum.

Ce paludisme a parfaitement bien réagi au traitement par la Nivaquine à la dose de 6 cps/jour et l'apyrexie a été obtenue en 24 heures.

La sérologie paludéenne était successivement positive à + 1/40 le 16 juillet, à + 1/20 le 11 août, à + 1/40 le 2 septembre.

C'est donc certainement à cause d'une prophylaxie insuffisante que ce malade a contracté le paludisme. Il prenait en effet 3 comprimés de Nivaquine à la fois, un jour par semaine.

OBSERVATION n° IV

L... Monique.

29 ans. Employée d'AIR FRANCE

n° 27 901 (1970)

RESUME.

Femme de 29 ans, hospitalisée pour un syndrome méningé avec fièvre à 40°, céphalées intenses et photophobie après un séjour d'une semaine au Kenya, sous couvert d'une chimioprophylaxie antipalustre fantaisiste.

Absence de réaction cytochimique du L.C.R., mais paludisme confirmé par la présence de Plasmodium falciparum sur le frottis sanguin.

Evolution favorable sous Nivaquine.

OBSERVATION.

L'histoire clinique a commencé au début du mois de janvier 1970, par un état fébrile à 40° avec frissons et sueurs s'accompagnant de céphalées intenses, de vomissements, de photophobie, d'une intolérance au bruit, sans constipation.

Elle est hospitalisée le 5 janvier et nous apprend qu'elle vient d'effectuer un voyage de 10 jours au Kenya, à l'occasion des dernières vacances de Noël (1969).

A son admission, elle est fébrile (température à 40°), le pouls est accéléré (110/mn) et la tension basse 10/5. La rate et le foie ne sont pas perçus. Il n'y a pas non plus d'adénopathies, mais il existe une raideur modérée de la nuque ainsi qu'un signe de Kernig +++.

La P.L. pratiquée le lendemain de son hospitalisation est normale ainsi que l'E.E.G.

Après 48 heures d'évolution, la température est tombée spontanément.

fois, la recherche est positive. Il s'agit très probablement d'un *Plasmodium falciparum*.

Cure radicale par Nivaquine (5 cps./j/5jours) puis Primaquine (3 cps./j/15 jours).

Evolution favorable.

La contamination a donc eu lieu au Kenya car il semble que la prise de Nivaquine n'est pas été aussi régulière que le prétendait la malade. Il est à noter qu'un premier sérodiagnostic effectué précocément (le 7 janvier) était négatif, et qu'un second réalisé un mois plus tard (6 février) s'était positif (+ 1/20).

NB : Son mari qui a présenté un syndrome fébrile également, à son retour et qui a cédé à quelques comprimés de Nivaquine, a été parallèlement mis à un traitement adéquat.

O B S E R V A T I O N n° V

B... Claude.

28 ans - Professeur de Sciences Naturelles.

Consultation (Pr GARIN) janvier 1971

RESUME.

Paludisme aigu, chez un coopérant, 6 mois après un séjour de 3 ans en Côte d'Ivoire, sous protection Nivaquinique. Origine palustre des manifestations observées, infirmée par l'absence d'hématozoaire sur le frottis, mais admise en raison de la positivité de la sérologie paludéenne.

Evolution favorable après une cure radicale par Nivaquine puis Primaquine.

OBSERVATION.

Coopérant en Côte d'Ivoire de septembre 1965 à juillet 1968, sous couvert d'une prophylaxie paludéenne par la Nivaquine, ce malade a présenté 6 mois après son retour en France, deux types de manifestations survenant avec alternance :

- une asthénie importante avec anorexie, nausées, céphalées occipitales et sensation d'étourdissement dans le regard latéral, une quinzaine de jours durant.

- Puis, épisodes d'environ 24 heures de sueurs profuses et nocturnes au niveau du visage surtout, sans que la température soit prise mais s'accompagnant volontiers de tremblements.

De fréquence variable, ces manifestations surviennent approximativement tous les 6 mois, et semblent favorablement influencées par la prise de Nivaquine.

C'est seulement 2 ans et demi après son retour en France, que le malade est vu pour la première fois en consultation de parasitologie. L'examen clinique est strictement négatif, en particulier, absence d'hépatosplénomégalie palpable. Une goutte épaisse pratiquée après une prise sporadique de schizonticide aurait été négative.

Vivant en milieu rural, consommant lait et cresson, 3 hypothèses se discutaient :

- un paludisme
- une brucellose
- une improbable distomatose, compte-tenu d'une éosinophilie à 2%.

Chaque épisode s'accompagnait de troubles dyspeptiques, pesanteurs hépatiques, nausées avec urines foncées et teint jaune, mais la cholecystographie permettait d'éliminer une lithiase biliaire.

Au terme du bilan pratiqué, seule la sérologie paludéenne était positive une première fois au 1/20, une seconde fois au 1/80.

C'est donc un cas où le sérodiagnostic a été intéressant puisque la dernière date de contamination possible remonte à juillet 1968.

Après une cure radicale par Nivaquine (6 comp/j/5 jours) puis Primaquine (3 comp/j/15 jours), évolution très favorable avec négativation de la sérologie 3 mois plus tard.

O B S E R V A T I O N n° VI

D... Danièle.

25 ans

n° 33 659 (1973)

RESUME

Episode grippal, chez une patiente de 25 ans, 6 mois après un séjour en Ethiopie largement couvert par la Nivaquine.

Le rythme tierce de la fièvre, une discrète splénomégalie, un tableau hématologique d'hypersplénisme, évoquaient fortement la nature palustre de ces manifestations qui était confirmée par la présence de corps amiboïdes de *Plasmodium vivax* sur le frottis.

Apyrexie stable après 24 heures sous Nivaquine complétée par une cure de Primaquine.

OBSERVATION

Malade de 25 ans, hospitalisée le 13 octobre 1973, pour un état pseudo-grippal évoluant depuis une dizaine de jours environ, associant : fièvre, frissons, céphalées, courbatures.

L'interrogatoire nous apprend qu'elle a séjourné en Ethiopie, de novembre 1972 à avril 1973, date de son retour en France, et qu'elle a respecté scrupuleusement une chimioprophylaxie antipaludéenne à la Nivaquine (durant son séjour, et un mois après son retour).

Aucun phénomène pathologique n'est à retenir durant son séjour, ni après.

Depuis son retour, elle n'a quitté la France que pour un voyage à Carthagène, en mai.

Cliniquement, la malade s'est présentée dans le service le 13 octobre avec une fièvre à 40°, sans dissociation du pouls (112 puls/mn).

Année: 1973		Nom: D - DANIELE		Age: 25		FAMILIAL:		OFFICE:		N° de UT:		CHEF DE SERVICE:		Famille N°:	
Mois OCTOBRE		Dates --		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
T.A.	U	P	T												
30	7L	180	41°												
28		170													
26	6L	160	40°												
24		150													
22	5L	140	38°												
20		130													
18	4L	120	38°												
16		110													
14	3L	100	37°												
12		90													
10	2L	80	36°												
8		70													
6	1L	60	35°												
4		50													

Poids																
MÉDICAMENTS	NIVAQUINE		6	6	6	6	6									
	PRIMAQUINE							3	3	3	3	3	-	-		
DIVING																

A l'examen :

- pas de foyer infectieux patent
- pas d'hépatomégalie, ni d'A.D.P.
- discrète splénomégalie (1 T.D.D.)
- examen neurologique normal, en particulier pas de signe méningé.

L'apyrexie notée le lendemain de l'hospitalisation a fait reprendre l'interrogatoire de la patiente qui en fait, présentait depuis le 4 octobre environ, un jour sur deux, des accès fébriles de type palustre.

Le 15 octobre effectivement, nouvel accès thermique à 40°2 , identique à celui observé le 13 et rattaché au paludisme par la découverte de corps amiboïdes de *P.vivax* sur le frottis.

Sur le plan biologique, on notait l'existence :

- d'une hypocholestérolémie à 1,34 g/l
- mais surtout d'une pancytopenie liée à un hypersplénisme.

	15/X/1973	19/X/1973	24/X/1973
Globules rouges	2 940 000	2 530 000	3 600 000
Globules blancs	3 300	4 300	4 400
Plaquettes	85 000	100 000	350 000

Le sérodiagnostic à d'emblée été positif au 1/40 (le 15 oct.)

L'évolution sera favorable sous antipaludéens de synthèse.

- pas de rechute fébrile
- frottis négatif après 4 jours de Nivaquine
- Abaissement rapide des titres d'anticorps fluorescents.

(sérologie positive au 1/20 à l'issue de la cure de Primaquine).

Revue deux mois plus tard, cette patiente demeurait toujours un peu asthénique mais l'examen somatique était strictement normal. La seule anomalie biologique était la persistance d'une leuconeutropénie :
(GB = 4100 dont 37% de polynucléaires).

COMMENTAIRES

Cette observation présente certaines particularités et appelle donc quelques commentaires.

- Le séjour en Ethiopie qui s'est étalé du mois de novembre 1972 à avril 1973 a été longuement couvert par la Nivaquine.

L'apparition des accès secondaires , 6 mois après la primo-invasion est classique surtout lorsqu'il y a eu une prévention faite par un anti - paludéen. On ne trouve pas d'autres facteurs déclenchants, que le changement de saison. En tout cas, il ne s'agit pas d'un *Plasmodium vivax* résistant à la Nivaquine puisqu'après 48 heures de Nivaquine, l'apyrexie est obtenue. Il est peu probable que la malade se soit contaminée depuis son retour d'Ethiopie, car la région de Carthagène n'est pas impaludée.

- La deuxième anomalie est un tableau hématologique d'hypersplénisme ce qui se voit habituellement chez les paludéens anciens et évolutifs. (cf. tableau biologique).

Si la rate est perçue, elle n'est pas monstrueuse, puisqu'elle ne dépasse que d'un T.D.D.

Les leishmanias n'ont pas été observées sur le myélogramme, en effet, le Kala-Azar existe en Ethiopie, mais le sérodiagnostic et l'électrophorèse ne confirmaient pas cette hypothèse. Si bien que finalement, il faut admettre un seul diagnostic, celui du paludisme déjà évolué et modifié par la prévention.

A noter cependant, qu'un bilan systématique réalisé en avril (hémogramme, sérologies parasitaires), à son retour d'Ethiopie, ne permettait pas de prévoir la crise de paludisme actuel bien que la rate ait déjà été perçue.

OBSERVATION.

Cette jeune femme de 29 ans aux antécédents diabétiques chargés a fait en juin 1973 une fausse couche provoquée hémorragique et infectée.

En août 73, lors d'un voyage au Cameroun, elle a fait un épisode fébrile avec frissons - céphalées qui avait fait évoquer le paludisme et prescrire de la quinine pendant quelques jours.

Depuis son retour en France, le 11 septembre, la température a subsisté avec une baisse de l'état général très importante, et fin septembre est apparu un ictère cutanéomuqueux, avec urines très foncées, selles diarrhéiques, un peu claires. Les examens biologiques faits à cette époque ne révèlent pas de cytololyse, ni rétention, mais on ignore les chiffres et la nature de la bilirubine.

La patiente a continué à traîner jusqu'à ces derniers jours (début septembre) où son médecin traitant découvre une splénomégalie et une anémie normochrome à 2 millions.

L'examen clinique retrouve une pâleur intense, un souffle systolique irradié aux carotides de peu de valeur dans ce contexte anémique, une grosse rate à 3 TUB ferme, sans adénopathie périphérique, une douleur provoquée au creux épigastrique.

Le foie est à peine hypertrophié.

Sur le plan biologique:

L'héogramme confirme l'anémie intense, normochrome (GR = 1 840 000 ; hémoglobine = 6,2 | avec une leucopénie (GB = 4 400 dont 50% de polymorphes) mais sans hypoplaquettose.

Le bilan hépatique est normal mis à part une hyperbilirubinémie (bilirubine totale = 13 | faite essentiellement de libre et une discrète hypocholestérolémie (1,30g/l).

Le taux de fer sérique est modérément abaissé (75 µg/100 ml). Le réticulogramme élimine une leucémie.

Le problème chez cette femme est donc celui du diagnostic étiologique d'une splénomégalie fébrile accompagnée d'une anémie sévère et d'un ictère hémolytique.

- La possibilité d'une tuberculose viscérale peut être éliminée par la notion de BCG dans l'enfance et de cuti + par la suite.
- Ayant la notion d'un séjour au Cameroun de 1 mois, on peut suspecter une étiologie parasitaire à cette splénomégalie (Yala-Azar-Paludisme) bien que la scène clinique ne soit pas très en faveur du paludisme.
- Reste donc l'hypothèse d'une anémie hémolytique certainement acquise étant donné l'absence de contexte familial et d'origine ethnique favorable à une anémie hémolytique héréditaire.
- Enfin, pouvait se discuter encore une septicémie à *Perfringens* car cette malade a subi un avortement en juin, bien qu'il n'y ait pas eu de signes d'appel gynécologiques ou rénaux et que les hémocultures soient restées négatives.

C'est finalement, la découverte de quelques gamétocytes en croissant de *P. falciparum* sur le frottis au moment d'une poussée fébrile (le 14 décembre) qui autorisa la mise en route d'une thérapeutique spécifique dont l'action sur la courbe thermique et l'état général transforma favorablement la malade.

Sur le plan biologique : les frottis se sont rapidement nettoyés alors que la sérologie palustre restait successivement positive à + 1/40, + 1/40, + 1/160 durant son séjour hospitalier.

COMMENTAIRES.

C'est donc toujours à l'étiologie palustre d'une fièvre au retour des pays tropicaux qu'il faut penser d'abord.

- Sur le plan épidémiologique, cette malade a séjourné du 8 août au 6 septembre dans le Sud du Cameroun : Yaoundé - Douala - Edea, en milieu urbain, mais n'a pris que pendant 6 jours de la Nivaquine puis ensuite pendant 2 ou 3 jours de la Quinine, médicaments qu'elle a arrêtés en raison de petits troubles sensoriels.

- Ce qui frappe, c'est le volume de la rate qui paraît un peu grosse pour un paludisme qui ne date que de trois mois ; par contre, le tableau d'anémie avec hémolyse partielle va assez bien avec celui d'un paludisme

à *P.falciparum* ainsi que les deux poussées ictériques qu'elle a faite jusqu'à ces jours (" fièvre bilieuse rémittente " des anciens auteurs).

Enfin, l'allure que prend la température avec deux accès à 40° à 2 jours d'intervalle plaide en faveur du paludisme que confirme ici la mise en évidence de *P.falciparum* sur le frottis.

OBSERVATION n° VIII

V... Claude
25 ans
n° 33 751 (1973)

RESUME

Paludisme aigu de Safari, contracté à Dakar et dans la région avoisinante. Aucune prophylaxie anti-paludéenne malgré un passage au service d'hygiène d'AIR-FRANCE. Apparition des premières manifestations 10 jours après le retour ; fièvre d'invasion oscillante, parasitémie importante 10% à P.falciparum.

Evolution favorable sous Nivaquine puis Primaquine.

OBSERVATION

Malade de 25 ans, adressé par le Centre Hospitalier de Valence le 6 décembre 1973 pour une fièvre inexpliquée.

Année: 1973		Nom: y		Age: 25		Pneumonie:		Office:		n° de lit:		Chef de service:		Femme 9°																																																													
Mois: décembre		Oscil:		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11																																																														
T. A	U	P	T																																																																								
30	7 L	180	41°																																																																								
28		170																																																																									
26	6 L	160	40°																																																																								
24		150																																																																									
22	5 L	140	39°																																																																								
20		130																																																																									
18	4 L	120	38°																																																																								
16		110																																																																									
14	3 L	100	37°																																																																								
12		90																																																																									
10	2 L	80	36°																																																																								
8		70																																																																									
6	1 L	60	35°																																																																								
4		50																																																																									
Poids																																																																											
MÉDICATIONS				NIVAQUINE												2												6												6												6												6											
DIVERS																																																																											

Sans antécédent particulier, l'épisode actuel de ce patient a débuté le 2 décembre par une fièvre élevée (38°5 le matin - 40° le soir). Cette température a persisté élevée, insensible aux médications courantes jusqu'au 5 décembre avec apparition ce jour-là d'une apyrexie à 37°3.

Cette température s'accompagnait de céphalées intenses, de vomissements ainsi que de diarrhées les deux premiers jours, de tremblements puis d'une impression de chaleur avec sudation abondante.

L'état général à l'entrée était modérément altéré avec anorexie et chute pondérale de 4 kg depuis le 2 décembre.

Le 6 décembre : nouvelle poussée fébrile à 40°2.

Le malade nous apprend qu'il vient d'effectuer un récent voyage à Dakar, du 18 au 24 novembre sans aucune prophylaxie paludéenne.

L'examen somatique était strictement normal en particulier pas d'hépatosplénomégalie.

Le paludisme a été affirmé par la découverte de schizontes de *P.falciparum* avec parasitage important (10% des hématies).

L'hémogramme montrait une leuco-neutropénie sans anémie.

La sérologie n'a jamais été positive.

L'évolution a été favorable sous Nivaquine suivie d'une cure de Primaquine pour assurer un déparasitage complet. Après 4 jours de traitement, la lame de sang s'était nettoyée.

OBSERVATION n° IX

DAV... Anne-Marie

58 ans

n° 33 887 (1974)

RESUME

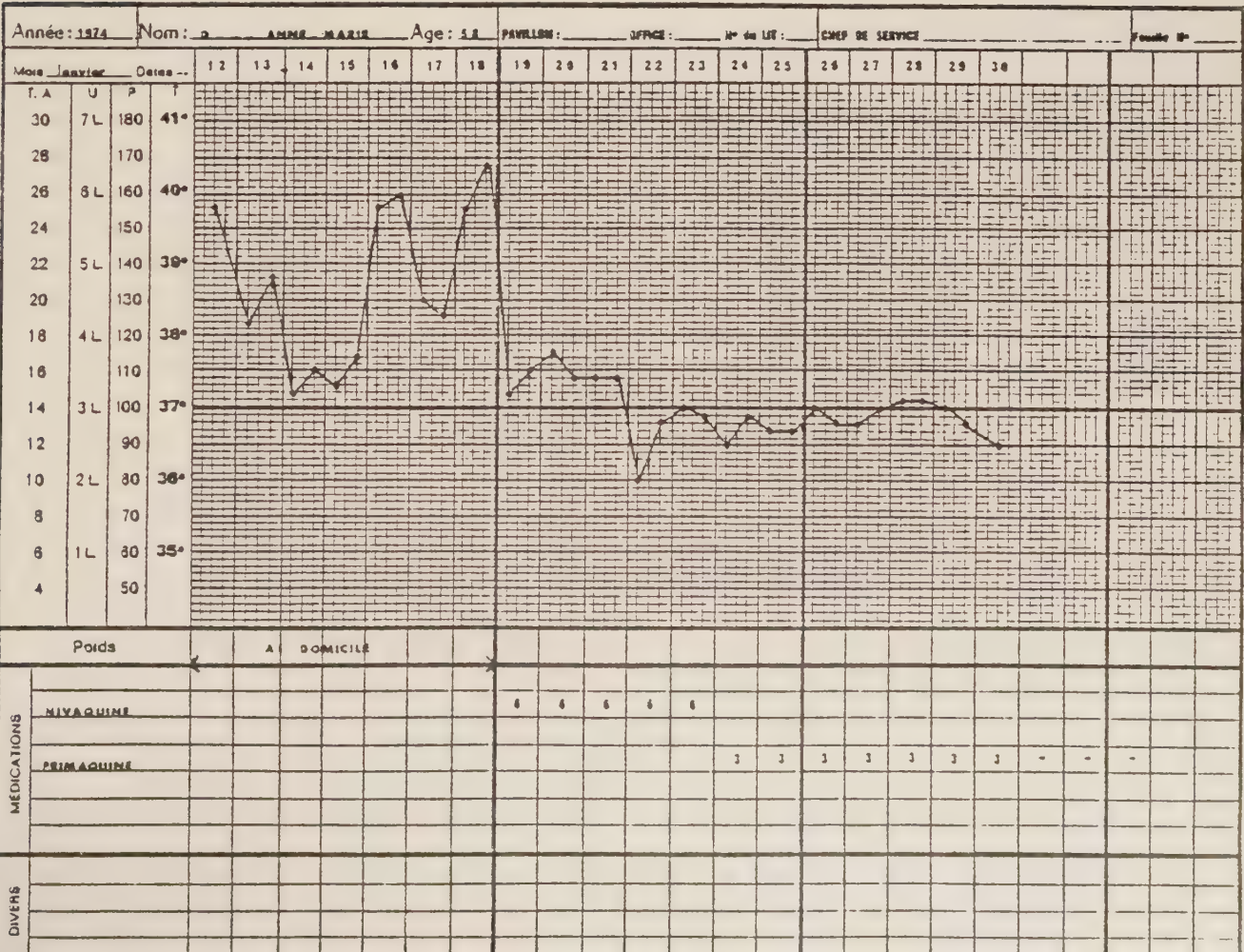
Primo-invasion palustre à P.vivax , 15 jours après un séjour à Abidjan sans prise prophylactique de Nivaquine.

Tableau clinique d'embarras gastrique fébrile.

Evolution favorable sous traitement spécifique.

OBSERVATION.

Adressée pour une diarrhée fébrile, cette femme de 58 ans, obèse, hypertendue, présente au retour d'un séjour de 3 semaines à Abidjan une température palustre qui évoque fortement une tierce, insensible aux antithermiques habituels.



En Afrique, la malade a arrêté après 2 jours sa chimioprophylaxie par la Nivaquine, prétextant des épigastralgies.

Cette pyrexie s'accompagnait d'asthénie, d'anorexie, de vomissements et surtout d'une diarrhée profuse (à raison de 5 à 10 selles/jour) réalisant un classique tableau "d'embarras gastrique fébrile ".

A l'examen, il n'a pas été noté d'hépatosplénomégalie.

La lame de sang faite à l'entrée (le 19 janvier) a montré des éléments de *P.vivax* très altérés.

L'hémogramme objectivait une anémie (3 800 000 GR) ainsi qu'une leuconeutropénie.

La sérologie paludéenne était positive à 1/20 (le 21 janvier) et à + 1/40 (le 30 janvier).

Sous Nivaquine (6 cps/j/5 jours) l'apyrexie a été obtenue en 48 heures. La lame de sang s'est nettoyée en 3 jours.

Par la suite, elle a reçu un traitement de consolidation par la Primaquine (3 cps/j/15 jours). A l'issue de celui-ci, l'état clinique était satisfaisant, l'anémie s'était corrigée, la sérologie n'était plus que très légèrement positive.

OBSERVATION n° X

K... Jorg

38 ans

n° 35 219 (1975)

RESUME.

Syndrome cerebelleux au cours d'un neuropaludisme, chez un malade de 38 ans, au retour d'un séjour au Cameroun, sans prise prophylactique de Nivaquine.

Evolution favorable sous traitement spécifique associé à une cortico et une héparinothérapie , en raison d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).

OBSERVATION.

Monsieur K... Jorg, 38 ans, est hospitalisé le 19 février 1975, d'abord au service d'urgence de l'Hôpital Edouard Herriot, puis à la clinique des Maladies Infectieuses pour une fièvre pseudo-typhique à 40°.

La température a débuté le 15 février, pour se stabiliser 48 heures plus tard aux alentours de 39°5 - 40°.

L'interrogatoire nous apprend qu'il a séjourné au Cameroun, du 30 janvier au 7 février 1975. Il n'y a pas eu de prise prophylactique de Nivaquine. L'examen de la goutte épaisse demandé immédiatement, montre la présence de Plasmodium falciparum et, dès la réception des résultats, le traitement est institué.

A l'arrivée dans le service, le 21 février, il s'agit d'un malade encore fébrile avec une température à 39°5.

Année: 1975		Nom: K. Josa		Age: 18		Pavillon:		Office:		N° de lit:		Chef de service:		Feuille N°:													
Mois: Jan. 1975		Dates:		21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
T. A	U	P	T																								
30	7L	180	41°																								
28		170																									
26	6L	160	40°																								
24		150																									
22	5L	140	39°																								
20		130																									
18	4L	120	38°																								
16		110																									
14	3L	100	37°																								
12		90																									
10	2L	80	36°																								
8		70																									
6	1L	60	35°																								
4		50																									
Poids																											
MÉDICAMENTS	MIVAGUINE				1	1	1	1	1																		
	PRIMAQUINE								1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1				
DIVERS																											

Il est céphal-algique, mais la conscience est normale. Il n'existe pas de raideur de la nuque mais la ponction lombaire met en évidence une réaction méningée discrète avec 14 E.B., dont 2/3 de polynucléaires non altérés, et une albuminorachie à 0,25. Surtout, il y a un syndrome cérébelleux net, avec hypotonie, hypermétrerie, tremblement intentionnel, adiadococinésie. Les troubles prédominent au niveau du membre supérieur

gauche. La parole est scandée, explosive ; l'écriture difficile et tremblée, la démarche ébrieuse.

Le malade n'est pas déshydraté. Il existe une hépatosplénomégalie modérée. Il n'y a pas de collapsus ni de syndrome hémorragique clinique.

Trois hémocultures faites le 19 février montrent la présence d'un bacille Gram (-) (Klebsiella).

Sur le plan biologique (voir tableau), existence d'une anémie majeure (GR = 2 760 000 ; Hématocrite = 29), avec leuconéutropénie (GB = 3 900 ; polynucléaires = 29%). La chute du taux des plaquettes, fibrinogène, prothrombine, l'augmentation des P.D.F.⁺ témoignent d'une C.I.V.D.

Il n'y a pas d'atteinte hépatique ou rénale grave.

Le 21 février, on note dans le sang, la présence de Plasmodium falciparum au stade de trophozoïtes. A 17 heures, sensiblement 5% des hématies sont parasitées et les parasites sont altérés dans leur morphologie. L'E.E.G. du 22 février est normal.

Le traitement est mis en route le 19 février associant :

de la Nivaquine 6 cps/j/5jours.

relais pris par la Primaquine 3 cps/j/15 jours.

de l'Hydrocortisone : 300 mg/ 3 jours

200 mg/ 4 jours

100 mg/ 2 jours

de l'Héparine (car CIVD biologique)

120 mg /7 jours

80 mg /1 jour

40 mg/ 1 jour.

Bien que trois hémocultures aient montré la présence de Klebsiella, il n'est pas fait d'antibiothérapie. Il s'agissait certainement d'une bactériémie, favorisée par l'hyperthermie, et d'ailleurs, sous l'effet du traitement spécifique du paludisme, la température devait se normaliser en 48 heures.

(+)= produits de dégradation de la fibrine.

D A T E S	21 / 2	22 / 2	23 / 2	24 / 2	25 / 2	26 / 2	28 / 2	3 / 3
HEMOGRAMME		GR = 2 760 000 GB = 1 900 29% de polyn. Polyn. à noyaux peu segmentés.	GR = 3 260 000 GB = 4 600 51% de polyn. Polyn. à noyaux peu segmentés. anisocytose macrocytose	GR = 3 420 000 GB = 4 300 55% de polyn. anisocytose à tendance macro- cytaire. Quelques sphéro- cytes		GR = 3 280 000 GB = 6 100 59% de polyn. anisocytose macrocytose quelques sphéro- cytes. Cellules poly- chromatophiles	GR = 4 000 000 GB = 6 000 52% de polyn. anisocytose à tendance macro- cytaire. cellules poly- chromatophiles.	GR = 4 330 000 GB = 5 600
HEMATOCRITE	34	29		32		33		41
PLAQUETTES		45 000	29 000	64 000	145 000	136 000	250 000	238 000
PROTHROMBINE	100	88		86	66	76		
FIBRINOGENE	5,60g/l	4 g/l		1,90		2,2		
P. D. F.	40% /ml	90 % /ml					10 %/ml	10 %/ml
CHOLESTEROL	1,55g/l					0,96g/l		
FER SERIQUE				95 µ/100ml I. B. C. 210				
UREE	0,44 g/l	0,31g/l	0,22 g/l	0,15 g/l				
Na ⁺	137 Meq.	130 Meq.	130 Meq.	136 Meq.				
Cl ⁻	96 Meq.	103 Meq.	101 Meq.	102 Meq.				
K ⁺	3,8 Meq.	4,3 Meq.	3,6 Meq.	4,3 Meq.				
CREATINEMIE				12,5 g/l				
CLEARANCE de la CREATININE				147				
ALBUMINURIE				0,80g/l				Obs. I

Le 26 février, la recherche de *Plasmodium falciparum* dans le sang s'avère négative. Le 27, le sérodiagnostic du paludisme (pratiqué sur antigène hétérologue) par immuno-fluorescence indirecte est positif au 1/40. Le résultat sera identique le 22 avril 1975.

Le sujet quittera le service le 19 mars 1975, pour une maison de convalescence. Lors de son départ, le syndrome cérébelleux persiste. Le 30 avril, une lettre du médecin de la maison de repos, nous apprend qu'il y a eu une bonne récupération sur le plan neurologique, mais qu'il persiste des troubles de la parole et de l'écriture.

OBSERVATION n° XI

R... Luc

28 ans

Prospecteur Pétrolier.

RESUME

Paludisme d'invasion à début pseudo-typhoïdique, chez un homme de 28 ans, à l'issue d'un récent séjour au Pérou.

Prophylaxie paludéenne interrompue dès le retour en France.

Diagnostic infirmé par l'absence d'hématozoaire sur la lame de sang mais confirmé par l'efficacité thérapeutique spécifique et la positivité sérologique.

OBSERVATION

Malade de 28 ans, ayant fait de multiples séjours dans les pays tropicaux (Sumatra - Nouvelle-Guinée) à l'issue desquels il présenta en octobre 1974 des accès palustres typiques en dépit d'une chimio-prophylaxie antipaludéenne, toutefois incomplètement suivie puisqu'il cessa toute prise de Nivaquine dès son retour en France.

Un mois plus tard, après une période de convalescence, il s'envole pour le Pérou où il séjournera 6 mois en milieu forestier, sous couvert de Nivaquine jusqu'à son retour en métropole le 1er mai.

Dix jours plus tard, survenue brutale d'un syndrome infectieux avec :

- fièvre à 40° qui se maintient en plateau mais sans dissociation du pouls.

coproculture pratiquées sont demeurées stériles.

A ce stade de la maladie donc, plusieurs hypothèses diagnostiques se discutaient.

- Tout d'abord un paludisme compte-tenu des antécédents et la notion de séjour en zone d'endémie.

L'absence d'hématozoaires sur le frottis et l'inefficacité de l'association Flavoquine + Quinine ne plaident cependant pas dans ce sens.

- Une improbable typhoïde devant l'absence de diarrhée, de tymphos, de tâches rosées, de dissociation du pouls, et la négativité sérologique.

- Enfin, une leptospirose qui réunissait toutes les données cliniques. Celle-ci ne devait pas être confirmée biologiquement (sérodiagnostic de Martin et Petit négatif.)

Cependant, après 10 jours d'évolution,

- . La cédation de l'épisode thermique aux antipaludéens uniquement (900 mg de Nivaquine en 24 heures avant l'hospitalisation puis 600 mg de Flavoquine pendant 5 jours associées à 1,5 g de sulfate de Quinine puis sulfate de Quinine seul) ,

- . La discordance sérologique à 24 heures d'intervalle : négativité d'un prélèvement et positivité de l'autre au 1/20

plaidaient en faveur de l'origine paludéenne des manifestations.

O B S E R V A T I O N n° XII

E... Gabriel.

28 ans - Installateur en sanitaire.

n° 36 241 (1975)

RESUME

Paludisme de primo-invasion à *P.falciparum*, contracté au Yémen, à l'issue d'un séjour de 15 jours sans chimioprophylaxie paludéenne.

Diagnostic évoqué devant une splénomégalie fébrile et confirmé par la découverte de très nombreux trophozoïtes et gamétocytes de *P.falciparum* sur le frottis sanguin.

Amorce de C.I.V.D. sur le plan biologique.

Evolution favorable sous Nivaquine seule à dose curative, complétée d'une cure de Primaquine.

OBSERVATION

Malade de 28 ans hospitalisé pour un syndrome fébrile non étiqueté.

L'interrogatoire nous apprend que cet homme vient de passer 15 jours (du 15 nov. au 30 nov. 75) au Yémen, sans prise prophylactique de Nivaquine.

Dix jours après son arrivée en France, il se plaint d'un malaise général avec fièvre à 41°, sueurs abondantes, courbatures, anorexie et vomissements. Le patient est alors traité par antibiothérapie pour une amygdalite bilatérale. Après une défervescence thermique, recrudescence de la température à 40° avec sueurs, céphalées mais sans frissons inauguraux. L'évolution est alors marquée par l'apparition d'un petit épisode diarrhéique qui peut être rattaché à la prise d'antibiotiques.

Hospitalisé huit jours après le début de ces manifestations (le 19 décembre) on note le lendemain même de son admission :

- une fièvre à 39°8.

Année: 1973				Nom: GABRIEL		Age: 29		PATRISE: OFFICE: 1 ^{er} de LIT:		CHIEF DE SERVICE		Feuille N°	
Mois décembre				Dates		19	20	21	22	23	24		
T.A	U	P	T										
30	7L	180	41°										
28		170											
26	8L	160	40°										
24		150											
22	5L	140	39°										
20		130											
18	4L	120	38°										
16		110											
14	3L	100	37°										
12		90											
10	2L	80	36°										
8		70											
6	1L	60	35°										
4		50											
Poids													
MÉDICAMENTS	NIVAGUINE												
DIVERS													

- un état de déshydratation (Na⁺ 124 ; K⁺ 2,9 ; Cl⁻ 95 ; urée 0,92 g/l ; créatinémie 17 mg/l).
- un sub-ictère conjonctival.
- une splénomégalie molle à 2 - 3 TDD.
- une éruption disparaissant à la pression de type morbiliforme non prurigineuse visible sur les avant-bras, l'abdomen et le dos des pieds.

Cliniquement, l'apparition depuis quelques heures d'une diarrhée, la constatation d'une douleur à l'ébranlement du foie encore modérée orientaient vers une hépatite amibienne ; Cependant, ce diagnostic sera vite réfuté par la connaissance de la lame de sang (effectuée le 20 déc.) qui était bourrée de nombreux trophozoïtes et gamétocytes de *P.falciparum*.

L'examen neurologique était strictement normal en particulier pas de trouble de la conscience (tracé E.E.G. infravolté et modérément ralenti).

Sur le plan hématologique, existaient une anémie hypochrome sévère (GR = 2 870 000 - Hémoglobine 7,9 - Hématocrite 25) avec anisocytose et polychromatophilie, associées à une leuconeutropénie (GB = 2 100 dont 31% de polynucléaires).

Au point de vue humoral :

- l'urémie constatée au tout début de son hospitalisation était due à une déshydratation et à un manque de sel.

- la bilirubinémie (bil.totale 21,5 ; bil.libre 10,5) était en rapport avec l'anémie hémolytique.

- Il y a eu amorce de C.I.V.D. avec thrombopénie, chute de la prothrombine, du fibrinogène, élévation des P.D.F. (produits de dégradation de la fibrine) et tracé d'hypocoagulabilité au thrombo-élastogramme.

	20/XII	22/XII	23/XII	24/XII
Plaquettes	51 000	67 000	124 000	192 000
Prothrombine	70%			
Fibrinogène	1g/l	5,4g/l		
P.D.F.	40 % /ml	5 % /ml		

La seule thérapeutique étiologique (Nivaquine) a corrigé les troubles de l'hémostase.

- La cholestérolémie s'est trouvée abaissée (1,10g/l)

Le dosage immunologique du complément n'a pas mis en évidence une consommation accentuée des différentes fractions.

Le sérodiagnostic par immunofluorescence indirecte effectué le 28 décembre était positif au 1/40 ; 3 mois plus tard, positivité retrouvée au 1/80.

A l'issue du traitement d'éradication (Primaquine : 3 cps/j/ 15 jours) ; état clinique satisfaisant malgré l'apparition de troubles de l'accommodation secondaires à la consommation d'antipaludéens de synthèse.

O B S E R V A T I O N n° XIII

N... Nicole

3 ans et demi

n° 37 217 (1976)

RESUME.

Anémie aigue fébrile, symptomatique d'un paludisme d'invasion à *P.falciparum* chez une fillette de 3 ans et demi à l'issue d'un séjour touristique d'un mois à Abidjan sans chimioprophylaxie paludéenne.

Paludisme inauguré par un épisode de gastro-entérite aigue fébrile et confirmé par la découverte de quelques trophozoïtes de *P.falciparum* sur le frottis sanguin.

Evolution favorable sous Nivaquine.

OBSERVATION.

Cette fillette de 3 ans et demi vient de passer un mois de vacances à Abidjan sans aucune prophylaxie antipaludéenne. Depuis son retour en France (le 9 septembre), elle demeure indisposée par une gastro-entérite fébrile avec clochers thermiques intermittents (séquence non précisée). Le 23 septembre, elle consulte son médecin traitant qui la trouve très pâle et asthénique, en rapport avec une anémie intense (GR = 1 880 000 ; hémoglobine = 4,7 ; hématocrite = 16).

A son admission à la clinique des Maladies Infectieuses (le 25 septembre), cette petite malade est encore fébrile avec une température à 39° 7 mais surtout très anémiée (GR = 1 720 000 ; Hémoglobine = 4,8 ; hématocrite = 16).

Année: 1976		Nom: M. NICOLE		Age: 17		PAVILLON:		OFFICE:		N° de UT:		CHIEF DE SERVICE		Feuille N°	
Mois sept. oct.		Dates		25	26	27	28	29	30	1	2				
T.A	U	P	T												
30	7L	180	41°												
28		170													
26	8L	160	40°												
24		150													
22	5L	140	39°												
20		130													
18	4L	120	38°												
16		110													
14	3L	100	37°												
12		90													
10	2L	80	36°												
8		70													
6	1L	60	35°												
4		50													
Poids															
MÉDICATIONS	NIVARDINE			2	2	2	2	2							
DIVERS															

A l'examen :

- splénomégalie à 3 TDD très dure
- hépatomégalie modérée
- réaction ganglionnaire généralisée
- souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle sans valeur dans ce contexte d'anémie
- aucun trouble neurologique.

Le frottis réalisé le jour de son hospitalisation objectivait la présence de quelques trophozoïtes de *P.falciparum* (avec faible pourcentage d'hématies parasitées).

Sur le plan hématologique existait une pancytopénie liée à un hypersplénisme associant :

- une anémie hypochrome avec anisocytose
- une leuconeutropénie (4 900 GB/mm³ dont 49% de polynucléaires)
- une hypoplaquettose (91 000 plaquettes/mm³).

Au point de vue humoral, peu de modifications si ce n'est une hyperbilirubinémie faite essentiellement de libre et secondaire à l'anémie hémolytique.

Le sérodiagnostic paludéen a toujours été négatif.

L'évolution a été rapidement favorable sous Nivaquine (2 comp. à 0,10g par jour). L'enfant a défervé, les lames de sang se sont nettoyées. Lors de son départ, la fillette avait remonté ses chiffres globulaires à 3 530 000 globules rouges et 11 g d'hémoglobine.

Deux particularités sont à noter dans cette observation :

- d'une part, l'importance de l'anémie,
- d'autre part, l'existence d'une splénomégalie vraiment très importante et très dure pour une affection aigue.

Compte-tenu du contexte social (mère réunionnais), il se présentait donc la possibilité d'une autre cause d'hémolyse en particulier d'une hémoglobinopathie mais la normalité du bilan d'hémolyse, de l'électrophorèse de l'hémoglobine et la négativité du test de Coombs réfutaient cette hypothèse.

La diminution de la résistance osmotique des globules rouges initialement observée pouvait faire également évoquer une microsphérocytose de Minkowski Chauffard que ne confirmait pas le second bilan d'hémolyse.

Il convenait donc de rattacher cette fragilité globulaire à la parasitémie ou au retard de 48 heures dans l'analyse du premier bilan d'hémolyse.

OBSERVATION n° XIV.

N... Laurent

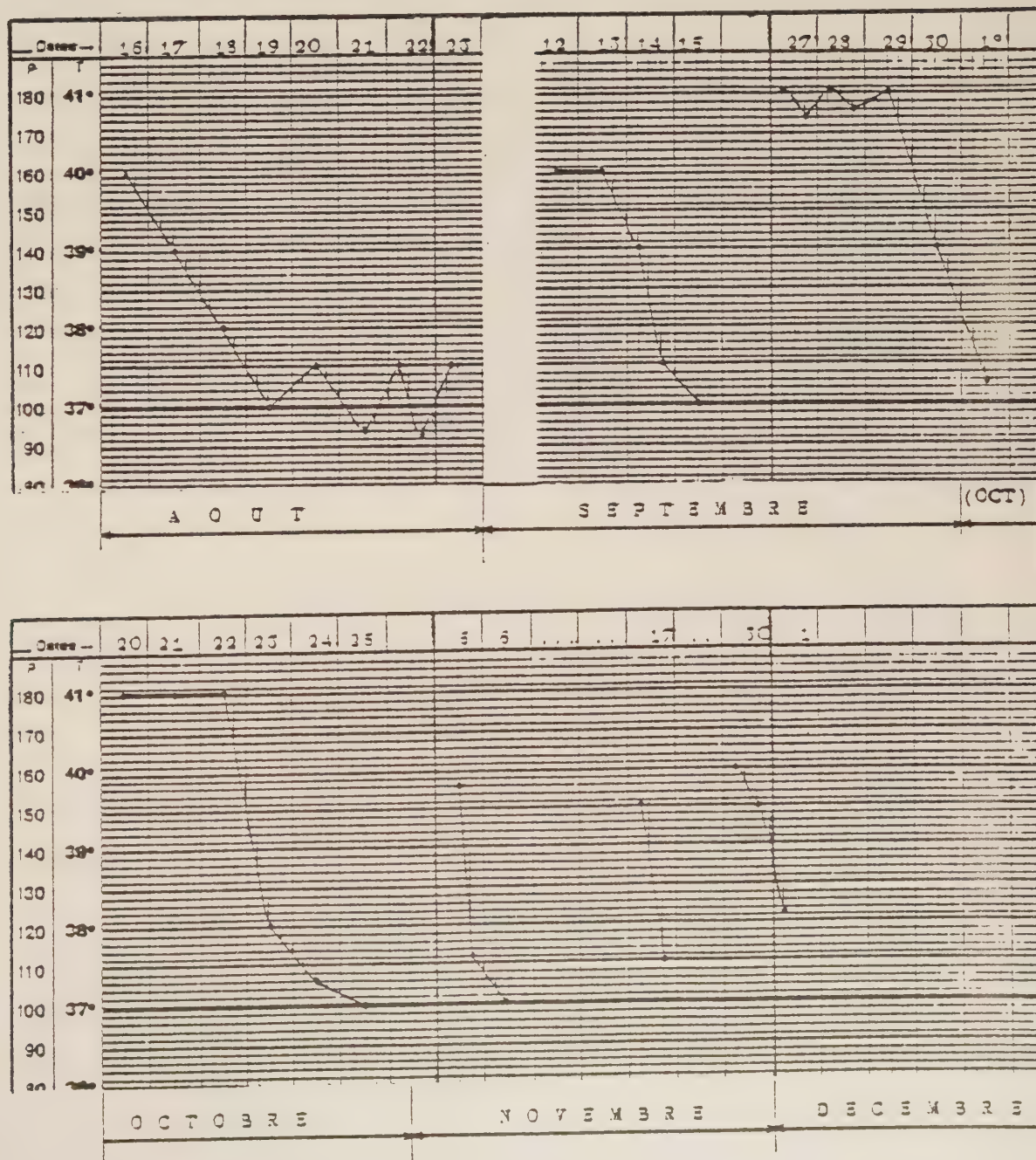
14 ans

Consultation (Pr. GARIN) - déc. 1976.

RESUME.

Fièvre d'invasion palustre d'allure récurrente évoluant depuis 5 mois chez un jeune garçon de 13 ans, au décours d'un séjour de 6 semaines au Gabon sous couvert d'une chimioprophylaxie paludéenne correcte à la Nivaquine. Diagnostic confirmé par la découverte de quelques trophozoïtes de *P.falciparum* sur le frottis.

Evolution favorable après deux cures de Fansidar.



OBSERVATION

Né au Congo en 1963, cet enfant y séjournera jusqu'en 1972, avec retour en France tous les ans. Depuis cette époque, il demeure à LYON mais passe ses vacances d'été au Gabon (dernier séjour en août 1976 jusqu'au 12 septembre) en respectant soigneusement une chimioprévention paludéenne. L'histoire clinique de ce jeune enfant, adressé en consultation de parasitologie pour une fièvre inexpliquée est résumée dans le tableau ci-après.

COMMENTAIRES

Devant ces épisodes fébriles brefs, répétés, on aurait pu penser à une fièvre récurrente. Les espaces de temps entre chaque accès étant de 26 jours, 14 jours, 22 jours, 12 jours, 11 jours, 12 jours. Les accès ont été en diminuant, au moins les deux premières fois. Il n'y a pas eu de véritable crise sudorale ou urinaire. Ce garçon n'a pas présenté d'ictère et ne se rappelle pas avoir été piqué par une tique.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une grosse rate.

Le premier diagnostic reste donc le paludisme : hypothèse effectivement confirmée par la découverte de quelques trophozoïtes de *P.falciparum* sur le frottis. Après deux cures de FANSIDAR (R) (3 comp. une fois tous les 10 jours) la courbe thermique est strictement normale.

Le sérodiagnostic paludéen a été d'emblée positif à 1/40 puis à 1/1280 (le 1er décembre) et à 1/2560 (le 15 décembre), alors que parallèlement le frottis s'était nettoyé.

D A T E S	16 août	12 - 13 - 14 sep.	27 septembre	20 - 21 - 22 oct.	5 nov.	17 nov.	30 nov.	1er déc.
SYMPTOMES	Angine + Fièvre à 40°	Frissons + Fièvre à 40°	Frissons + Fièvre à 40° Céphalées	Fièvre à 41° + céphalées.	Fièvre à 39° le matin. Apyrexie le soir + céphalées.	Fièvre à 39° 5	Fièvre à 40°	Fièvre à 38° 2 le matin. - Bon état général - Urines foncées (au moment des accès fébriles)
TRAITEMENT	Antibiotiques ?	Nivaquine Aspirine Antibiotiques ?	Nivaquine + Aspirine		Aspirine	Aspirine		
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	Rx pulmonaire normale		Hémocultures stériles. VS = 10 Leuconeutropénie Recherche d'hématozoaires négative.	Uroculture stérile. Petite hypochromie. Fer sérique = 110 /100ml Sérologies négatives : - brucellose - toxoplasmose - rickettsiose				- lane : quelques trophozoïtes de P. falciparum. - séro-diagnostic + 1/1280 - électrophorèse et immunoélectrophorèse normales.

OBSERVATION n° XV

M... Marc

25 ans

Dessinateur Industriel

n° 38 030 (1977)

RESUME

Paludisme d'invasion à *P.vivax* , deux mois et demi après un séjour en Côte d'Ivoire sous couvert de Nivaquine poursuivie un mois et demi après le retour en France.

Fièvre d'invasion splénomégaly de type quarte traitée par Nivaquine uniquement.

Evolution marquée par une rechute, trois mois plus tard, à l'occasion d'une cure de Niridazole pour une bilharziose à *Schistosoma intercalatum*.

OBSERVATION

Malade de 24 ans qui revient de Côte d'Ivoire après un séjour de 2 ans dans la région de Bouake (au titre de volontaire du progrès), sous couvert quotidien de Nivaquine poursuivie un mois et demi après son retour (le 15 oct. 76) .

A son arrivée en France, il aurait présenté quelques accès de fièvre avec céphalées.

Il se plaint actuellement, deux mois après son arrivée, essentiellement de douleurs intestinales sans diarrhée.

La palpation abdominale rencontre une région coecale douloureuse mais pas d'hépatosplénomégaly. Le reste de l'examen somatique objectivait deux petits nodules au niveau du flanc droit. Comme seule anomalie biologique, on notait une hyperleucocytose à 16 600 dont 48% d'éosinophiles.

Quelques jours plus tard, la mise en évidence de kystes de *Lamblia* dans les selles expliquait les troubles digestifs observés mais non l'éosinophilie.

Sur le plan sérologique, seule la bilharziose est positive au 1/10 et le paludisme au 1/20.

Devant repartir en Afrique d'ici deux ans, il n'a pas été prescrit de traitement gaméticide afin de laisser subsister son immunité anti-paludéenne.

OBSERVATION n° XVIB... Robert.

64 ans - Père missionnaire.

n° 28 592 (1970)

RESUME.

Ictère fébrile à bilirubine mixte chez un père missionnaire au retour d'un séjour en République Centre-Africaine où il a présenté quelques crises de paludisme malgré la prise préventive de Nivaquine. La découverte de quelques schizontes de *P. falciparum* sur le frottis autorisait à porter le diagnostic de " fièvre rémittente bilieuse " pour laquelle on entreprit une cure discontinue de Rodopraequine pendant 6 mois.

A l'issue de celle-ci, l'évolution fut marquée par une crise douloureuse fébrile de l'hypochondre droit avec frissons, vomissements et sub-ictère tégumentaire, symptomatique d'une poussée d'angiolite sur lithiase cholécystique comme le confirmeront les explorations radiologiques et chirurgicales.

A posteriori, il fallait donc écarter le diagnostic de " rémittente bilieuse " et admettre que l'épisode initial n'était qu'une première poussée de cholécystite responsable d'une crise concomitante de paludisme à *P. falciparum* probablement résistant aux antipaludéens de synthèse.

OBSERVATION.

Le père B... Robert, âgé de 64 ans, a fait plusieurs séjours en Afrique Centrale durant lesquels il a contracté le paludisme, une filariose et peut être une dysenterie amibienne.

A son retour en France, (début juin 1970) il est mis à un traitement à la Notézine pour sa filariose avec oedèmes de CALABAR diagnostiquée devant une hyperéosinophilie à 43% par la découverte de microfilaires (20/cc) dans le sang périphérique. En raison d'une récente

crise de paludisme (3 semaines avant son retour) une cure de Primaquine est entreprise (3 comp/jour du 3 au 18 juin) pour le déparasiter totalement puisqu'il n'envisage pas de repartir en Afrique (la sérologie paludéenne étant encore négative).

Ce traitement est bien supporté pendant 15 jours, puis à mesure qu'on augmente les doses de Notézine (3 puis 4 comp.jour) apparaît un malaise général puis des crises fébriles dans les derniers jours de juin (à cette date la Primaquine était arrêtée depuis le 18 juin).

Le malade est admis dans le service le 1^{er} juillet ; il est fébrile (40°3) - déshydraté (pli cutané, hypotonie des globes, oligurie, hypotension mais sans trouble ionique majeur) - sub-ictérique et dans un état de prostration inquiétant.

Le 2 juillet : ictère franc cutanéomuqueux avec urines foncées, sans prurit, sans hépatomégalie, sans signe de cholecystite, ni de douleur à l'ébranlement du foie. Il s'agissait d'un ictère à bilirubine mixte (bil.conjugué 70 ; bil.libre 20) avec sels et pigments biliaires dans les urines pour lequel fut discuté :

-un ictère rétionnel obstructif malgré l'absence de syndrome douloureux et d'antécédent lithiasique.

-une hémolyse qui expliquerait la déglobulisation mais non la prédominance de la bilirubine conjuguée.

-une hépatite virale (très peu probable en raison du caractère explosif et très résolutif du tableau) ou toxique (mais la Notézine ne donne pas d'atteinte hépatique).

-un abcès amibien du foie mais sérologie trop basse (+ 1/50)

-enfin et surtout une forme ictérique de paludisme par la découverte de rares schizontes de *P.falciparum* sur les frottis des 1, 2 et 3 juillet (c'est à dire 12 jours après la fin de la cure de Primaquine). La sérologie paludéenne qui était négative début juin était successivement positive à + 1/40, + 1/80, + 1/80 les 2, 9 et 17 juillet. L'absence d'hémoglobinurie n'était guère en faveur d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique évoquée en raison de l'intensité de la déglobulisation

(3 900 000 GR le 2 juin ; 2 300 000 le 4 juillet). Il fallait donc admettre le diagnostic de " fièvre rémittente bilieuse " dont le plasmodium responsable était probablement résistant à la Primaquine.

Dans cette optique fut entreprise une cure discontinue de Rhodopréquine pendant 6 mois après un traitement d'attaque comportant réhydratation intra-veineuse et Quinimax (1 amp/j/10jours) par lequel le malade a rapidement défermé en 24 heures alors que l'ictère disparaissait progressivement.

A l'issue de celle-ci (janvier 1971), le malade allait présenter une crise douloureuse de l'hypochondre droit avec vomissements bilieux et frissons sans que la température soit prise.

Réhospitalisé le 25 janvier, le père B... est fébrile (38°5) sub-ictérique, et ses urines sont foncées. Le foie et la rate ne sont pas perçus. La découverte d'une hyperleucocytose avec polynucléose (14 800 GB - 89% de polynucléaires) sur l'hémogramme , associée aux données cliniques, évoquaient fortement une poussée d'angiolite sur lithiase cholédocienne infectée ainsi qu'allaient le confirmer les explorations radiologiques et chirurgicales (cholédoco-duodénostomie : extraction de 3 volumineux calculs - suites opératoires simples .)

A noter l'absence d'hématozoaire sur le frottis réalisé le 25 janvier et la négativité de la sérologie paludéenne à la même date.

ETUDE ANALYTIQUE

A - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES.

Notre échantillon de malades, en raison du nombre limité de cas qui le compose (15 observations), est non significatif pour l'âge et le sexe.

Néanmoins, l'étude analytique de celui-ci nous autorise à quelques réflexions sur :

1- Les motivations des déplacements.

Elles sont multiples mais essentiellement de deux ordres : touristiques et professionnelles.

Ainsi pour nos patients :

- 8 effectuaient un voyage d'agrément par goût du safari (photographie, chasse, promenade en brousse) ou pour un simple séjour touristique en pays exotique.
- 3 se déplaçaient pour des raisons professionnelles (obs.I : agent technicien - Obs. III : géophysicien - Obs. XI : prospecteur pétrolier).
- 2 travaillaient au titre de la coopération (Obs. V et XV).
- 1 résidait depuis plusieurs années en pays d'endémie (Obs.II)
- Dans un cas, les mobiles du séjour ne furent pas précisés (Obs.VI).

Citons encore parmi les autres catégories professionnelles exposées :

- Les personnels navigants de l'aviation (pilotes - hôtesse-stewards) et les marins au long cours.
- Les militaires d'active et du contingent qui ont récemment fait campagne dans un pays impaludé.
- Différents conseillers techniques au service des jeunes états

africains depuis leur récente indépendance politico-économique.

- Les industriels qui vont traiter un marché en Afrique Noire.
- Les religieux en mission (Obs.XVI), les hommes politiques en voyage protocolaire, les sportifs en compétition, les scientifiques en conférence...

En somme, la brièveté du séjour en zone d'endémie, la rapidité des moyens de transports actuels, l'absence d'immunité et souvent de chimioprophylaxie efficace, rendent ces sujets, de par leurs obligations professionnelles, des victimes toutes désignées du paludisme d'invasion à leur retour en France.

2- La durée et le lieu du séjour.

Le séjour en zone d'endémie, touristique ou professionnel, d'une durée brève généralement (inférieure à un mois et demi dans 9 cas), se situe en Afrique Centrale ou de l'Ouest (12 cas), au Yemen (1 cas), au Pérou (1 cas), en Malaisie (1 cas).

Nous confirmons donc la remarque de F.BLANC qui constate que " Le paludisme est bien plus fréquent après un court séjour en zone d'endémie, qu'après des séjours prolongés de 2 ou 3 ans." Cet apparent paradoxe tient à ce que le résident craint plus le paludisme que le voyageur de passage, et par conséquent observe mieux sa chimioprophylaxie individuelle pendant et après le séjour . Il semble aussi qu'il ait le temps de développer ses systèmes de défense immunitaire.

L'étude des rapports entre la qualité de la chimioprophylaxie et la durée du séjour contaminateur, confirme cette façon de voir.

Ainsi, pour nos patients, lorsque :

- la chimioprophylaxie a été totalement négligée, la durée moyenne du séjour était de 16 jours.
- la chimioprophylaxie a été incomplète, la durée moyenne du séjour était de 2 mois.
- la chimioprophylaxie a été bien suivie, la durée moyenne du séjour était de 16 mois et demi.

Dans la règle donc, le candidat au paludisme d'invasion est un sujet neuf vis à vis de plasmodium effectuant en zone d'endémie un premier et bref séjour. C'est le cas de presque toutes nos observations.

3 - La chimioprophylaxie.

Les modalités d'application du traitement préventif ne semblent pas toujours suivies avec la rigueur qui s'impose car :

- dans 5 cas, elle a été totalement négligée par méconnaissance, ignorance ou mépris des risques encourus (obs. n° VIII,IX,X,XII,XIII).
- dans 5 cas, appliquée de façon inappropriée (posologie insuffisante) ou arrêtée trop précocement dès le retour en France (obs. n° I,III,IV,VII,XI).
- Dans 4 cas (Obs. n° V,VI,XIV,XV), la chimioprophylaxie a été correctement effectuée et surtout suffisamment poursuivie après le retour en métropole (1 mois et 1 mois et demi dans les observations VI et XV.)

Il ne faut donc surtout pas récuser le diagnostic de paludisme au nom de la chimioprévention à laquelle se serait soumis le malade car la fréquence de ces " paludismes décapités " par une prévention médicamenteuse rigoureuse apparaît appréciable.

Dans notre série, deux fois il s'agissait de Plasmodium vivax (Obs. n° VI et XV), une fois de Plasmodium falciparum (Obs.XIV), enfin dans un cas, l'espèce plasmodiale n'a pas été identifiée (Obs.V ; mais probablement vivax, en raison de la latence de 6 mois).

Le délai d'apparition des symptômes est généralement important lorsqu'il s'agit de P.vivax : 6 mois (Obs.VI), 2 mois et demi (Obs.XV). Il a été seulement de 10 jours pour P.falciparum.

Cette " défaillance " de la prophylaxie résulte en effet :

- Surtout du mode d'action des schizonticides de synthèse (Nivaquine - Flavoquine) utilisés à titre prophylactique. Ces produits

de synthèse n'ont aucune action sur les formes tissulaires hépatiques du parasite, responsables des formes tardives ou des rechutes de paludisme à *P.vivax*, mais ils préviennent néanmoins l'apparition des manifestations morbides à *P.falciparum*.

- Beaucoup plus rarement, de l'apparition de résistances plasmodiales aux schizonticides de synthèse (en particulier de certaines souches de *P.falciparum*, vis à vis des amino - 4 - quinoléiques.

4 - Le délai d'apparition des symptômes et l'espèce plasmodiale.

a) Espèce plasmodiale.

L'espèce plasmodiale mise en évidence sur le frottis mince a été *Plasmodium falciparum* (10 cas) , *Plasmodium vivax* (3 cas) , chez deux de nos malades, l'espèce plasmodiale est restée indéterminée, le diagnostic ayant été affirmé par immunofluorescence indirecte, au décours des manifestations aiguës et après traitement partiel.

Dans tous les cas, sauf deux (Obs. n° VIII et XIII) lorsqu'il a été réalisé, le sérodiagnostic a confirmé les résultats de l'examen direct.

b) Délai d'apparition des symptômes.

Il nous a paru intéressant d'étudier les délais d'apparition des premiers symptômes, depuis le retour en France, en fonction de l'espèce plasmodiale.

Précisés dans 14 cas, ces délais varient avec le type d'hématozoaire.

- pour *P.falciparum*, il a toujours été inférieur à 15 jours (sauf Obs. n° I : 28 jours). La latence moyenne pour notre série a été évaluée à 11 jours.

- pour *P.vivax*, ce délai est plus long, respectivement 6 mois, deux mois et demi, et 15 jours (pour les Obs. n° VI, XV, et IX).

B - ANALYSE SYMPTOMATIQUE.

1- Signes généraux.

a) La fièvre :

Elle est presque toujours présente au moment de l'admission à l'Hôpital. Non précisée dans deux cas (Obs. n° 1 et V), elle est généralement élevée dépassant constamment les 39° .

Notre série illustre relativement bien les différents aspects que peuvent revêtir les fièvres d'invasion palustre, ainsi pouvons-nous distinguer :

a₁ - Le type atténué (Obs. n° IX)

qui réalise un tableau d'embarras gastrique fébrile. La fièvre se déclare par un frissonnement et s'inscrit aux alentours de 38°,5 - 39°, selon le type monothermique , parfois brisé par de petits abaissements matinaux. Le pouls se dissocie parfois de la température. Le faciès est vultueux, les conjonctives injectées, la peau sèche. Les mains sont chaudes (leur température est aussi élevée que celle de l'aisselle). Le Dantec qui avait observé le phénomène sur lui-même, lui a donné le nom d' ACROPYREXIE.

Le patient accuse des troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, parfois de la diarrhée et se plaint surtout de céphalées retro-orbitaires ainsi que de courbatures diffuses.

Les données de l'examen sont fréquemment succinctes. Il convient d'insister en particulier sur le fait qu'à ce stade, la rate n'est pas très grosse et que le diagnostic de paludisme reste plausible , même en l'absence de splénomégalie cliniquement perceptible. C'est un caractère négatif fondamental du paludisme d'invasion frappant un sujet neuf et généralement jeune. C'est ce paludisme asplénomégalique que Le Dantec appelait " paludisme des mousses ".

L'exploration de l'hypochondre D. révèle parfois une discrète hépatomégalie. Un bouquet d'herpès labial est fréquent. Les urines sont rares, foncées, albumineuses. En l'absence de traitement spécifique,

surviendront des accès intermittents dont la rythmicité sera fonction de l'espèce plasmodiale causale. La bascule vers la perniciosité sera l'apanage des infestations à *P. falciparum*.

a₂ - Les fièvres rémittentes (Obs.n°VII,VIII et XI)
les plus fréquentes.

Elles résultent d'un apport parasitaire important et réitéré chez un sujet neuf, en l'absence de chimioprophylaxie efficace.

Non traitées, ces formes évoluent très souvent vers l'accès pernicieux et la mort. Il existe deux types cliniques principaux:

- . la forme rémittente simple.
- . la forme rémittente bilieuse (celle-ci sera étudiée à propos des manifestations hépatobiliaires du paludisme).

La forme rémittente simple réalise des accès fébriles caractérisés par des rémissions incomplètes ne constituant pas l'intervalle d'apyrexie totale qui sépare 2 accès de fièvre intermittente. Cette rémission peut être minime au point de passer inaperçue.

On l'a décrite sous le nom de fièvre " tropicale " (ou fièvre estivo-automnale des Italiens).

Pour Laveran, il s'agit d'une fièvre relativement continue, c'est à dire " qu'il n'y a pas de paroxysmes distincts séparés par des intervalles d'apyrexie et que la température reste pendant plusieurs jours au-dessus de la normale."

La courbe thermique décrit ainsi d'amples oscillations, parfois interrompues vers le 6° ou 7° jour de la maladie par une remission matinale plus accentuée, véritable détente qui ne se maintient pas.

La fièvre rémittente simple réalise souvent un syndrome infectieux sévère avec plusieurs clochers dans la journée. On retrouve en plus marqués, les signes digestifs de la forme moyenne : anorexie, nausées, vomissements, langue saburrale et même diarrhée. Des céphalées

retro-orbitaires assez vives pour gêner le sommeil et même l'obnubilation sont souvent notées.

A l'examen, le faciès est vultueux, les traités classiques signalent un érythème, particulièrement au scrotum. Là encore, la rate n'est pas assez agrandie pour être palpable. Tout au plus, elle est percutable, elle est néanmoins sensible, voire douloureuse, non seulement à la pression de la 10^e côte gauche, mais parfois encore spontanément sous la forme d'une douleur rapportée à l'épaule gauche " comparable dit Le Dantec, à la douleur en bretelle de l'épaule droite dans la congestion et dans l'abcès du foie ".

Le foie est sensible et un peu augmenté de volume. La tension artérielle peut être abaissée. Les urines sont rares, foncées, albumineuses. Une hyperazotémie peut être observée. En l'absence de traitement, la guérison est rare et l'évolution vers l'accès pernicieux ou le paludisme viscéral évolutif est la règle.

a₃ - La forme continue de type typhoïde (Obs.II)

Elle est généralement due à une infestation massive. Elle réalise une courbe thermique en plateau, comparable à celle des fièvres typhoïdes ou du typhus exanthématique mais avec des irrégularités plus importantes dans la plupart des cas.

La fièvre palustre se sépare cliniquement de la fièvre typhoïde par sa durée plus courte, par un début subit avec frissons, par l'intensité des troubles gastriques et des phénomènes bilieux, par l'absence de troubles neurologiques (typhos) caractéristiques de l'infection eberthienne.

Toutefois, dans d'autres cas, la symptomatologie clinique accuse des troubles nerveux : insomnie - prostration - céphalées avec état saburral de la langue et diarrhée, symptômes qui donnent à ce paludisme une allure typhoïde.

Il s'agit du paludisme à " forme typhoïde ", assez rare il est vrai, et dont A. BILLET a donné, en 1902, une excellente étude.

a₄ - Le type intermittent (Obs. XV).

Il est surtout l'apanage des accès de reviviscence schizogonique. On peut néanmoins l'observer à la période d'invasion, à titre non exceptionnel. Il est cependant rare qu'à ce stade, on observe déjà un rythme régulier avec intermittence nette (tierce ou quarte).

Si la période d'invasion passe inaperçue, c'est d'emblée par une fièvre intermittente que s'annonce l'infestation palustre.

a₅ - La forme récurrente (Obs. n° IV et XIV).

Le début est assez brutal et sidère le malade : frissons, céphalées, ascension thermique à 40 - 41° , douleurs diffuses, asthénie intense.

La période d'état est marquée par la succession de phases fébriles et de phases d'apyrexie.

La première poussée fébrile dure en moyenne 5 jours et demeure en plateau sans dissociation du pouls s'accompagnant d'algies diffuses (céphalées, courbatures) et des troubles digestifs banaux (anorexie , vomissements ...)

Vers le 7° jour, la fièvre tombe brusquement à 37° avec débacle sudorale et urinaire, abattement et parfois collapsus. Une phase apyritique succède à la crise, le malade reste très asthénique, souvent subictérique.

La recrudescence fébrile survient vers le 14° jour, dramatique comme au début de l'affection : fièvre à 40°, frissons, douleurs, signes méningés et digestifs. Cette récurrence dure 3 à 5 jours, puis une nouvelle crise conduit à l'apyrexie, le plus souvent celle-ci est définitive et la convalescence brève. Parfois surviennent de nouvelles récurrences, atténuées et brèves, mais toujours espacées de 14 jours.

Dans notre observation, les épisodes fébriles présentés par notre jeune malade étaient assez évocateurs d'une fièvre récurrente. Les espaces de temps entre chaque accès étaient de 26 jours, 14 jours, 22 jours, 12 jours, 11 jours, 12 jours. Les accès ont été en diminuant

au moins les deux premières fois. Il n'y a pas eu de véritable crise sudorale et urinaire, ni d'ictère.

a₆ - Parfois, la fièvre palustre d'invasion sera totalement anarchique, échappant ainsi à toute classification (dans l'observation n° III, elle était oscillante).

b- Le frisson :

Il n'est mentionné que dans 7 cas.

c) Les sueurs :

Elles se retrouvent dans 7 observations.

2 - Les signes fonctionnels.

a) Le syndrome douloureux.

Il est fréquent et constitué de céphalées (8 cas), d'arthralgies (1 cas), de courbatures (3 cas), de douleurs thoraco-abdominales (3 cas).

b) Les troubles digestifs.

Ils sont surtout représentés par des nausées, des vomissements (6 cas) et plus rarement par de la diarrhée (4 cas).

3 - Les signes viscéraux.

a) La splénomégalie.

La rate était palpable dans 9 observations.

Aussi n'est-il donc pas question de rejeter le diagnostic de paludisme aigu en l'absence de splénomégalie. Elle est généralement à ce stade de l'affection, de volume modéré, parfois seulement perceptible, de consistance molle, sensible et rapidement régressive sous médication spécifique.

b) L'hépatomégalie.

Elle s'ajoute souvent à la splénomégalie (3 cas). Elle est présente environ dans un tiers des cas de notre série. Dans les formes graves de paludisme, sa présence revêt une valeur péjorative. (Elle était présente dans notre observation de neuro-paludisme n° X).

c) L'ictère.

Il a été observé 3 fois. Il s'agit généralement d'un sub-ictère conjonctival assez discret, secondaire à une déglobulisation plus ou moins massive (2 cas).

Dans l'observation n° VII, son association à une fièvre rémittente réalisait la classique fièvre rémittente bilieuse des anciens auteurs.

En raison de l'originalité des troubles observés, certains auteurs ont décrit des formes hépato-biliaires du paludisme d'invasion. Ainsi, avec Ch. Garin et G. Garraud, on peut distinguer 3 variétés cliniques :

- Un tableau de congestion hépatique dont les manifestations évoquent surtout une atteinte globale du tractus digestif, noyé dans le cortège de signes généraux de la primo-invasion, mais qui rendent néanmoins compte d'un certain nombre de troubles : langue chargée, vomissements bilieux, diarrhée ...

- L'ictère paludéen pur qui survient au décours de l'accès fébrile. Il s'agit là d'une manifestation bénigne et passagère, disparaissant généralement en moins d'une semaine, caractérisée par un sub-ictère avec décharge bilieuse dans les matières.

- L'ictère infectieux palustre (ou fièvre rémittente bilieuse Obs. VII), survient chez le sujet neuf soumis à une infestation massive ou répétée et qui a généralement négligé toute chimioprophylaxie palustre.

Aux signes de la fièvre rémittente simple, s'ajoute un ictère grave, précoce, à début brutal, rapidement foncé avec des urines rares,

albumineuses, riches en sels et pigments biliaires, des vomissements et selles bilieux. L'état général est profondément altéré avec parfois de la prostration accompagnée de sub-délire - un syndrome hémorragique (épistaxis, hémorragie buccale, purpura), susceptible d'aggraver encore ce tableau déjà alarmant.

Le pronostic de la rémittente bilieuse est plus défavorable encore que celui de la rémittente simple. En l'absence de traitement, la bascule dans l'accès pernicieux est quasi-certaine.

Plus rares, mais non moins intéressantes, sont les manifestations biliaires du paludisme. Certains auteurs (Ch.Garin - M.Leger) ont signalé le rôle favorisant du paludisme dans l'éclosion de la lithiase.

On peut donc se demander si dans un certain nombre de cas, les manifestations douloureuses de l'hypochondre droit au cours du paludisme ne sont pas dues à la lithiase.

Il s'agit là de manifestations rares mais toujours possibles, qu'on ne doit pas méconnaître en raison des conséquences thérapeutiques qu'elles comportent.

Notre observation XVI illustre parfaitement cette délicate association et rend compte de la facilité de l'erreur diagnostique, en voulant tout attribuer au paludisme (cf. diagnostic différentiel).

4 - Les autres signes viscéraux.

a) Les signes pulmonaires.

Ils se résument le plus souvent à une polypnée plus ou moins en rapport avec la fièvre - parfois sont notés des signes de congestion pulmonaire.

b) Les signes cardiaques (tachycardie, souffle systolique fonctionnel ...)

Ils paraissent en rapport le plus souvent avec l'anémie (Obs.XIII), et disparaîtront à la correction de celle-ci.

c) Les signes rénaux.

Ils n'ont guère retenu notre attention. Dans 4 observations

apparaissait cependant une albuminurie discrète et fugace , sans hyperozotémie ou hématurie. Une fois (Obs. XII), existait une hyperazotémie secondaire à une déshydratation par manque de sel.

d) Les signes cutanés.

Nous avons eu l'occasion de les mentionner dans deux cas mêlés dans le cortège de signes généraux et fonctionnels de la primo-invasion.

- Obs.XII : Eruption de type morbiliforme, non prurigineuse visible sur les avant-bras, l'abdomen et le dos des pieds.

- Obs. XI : Rash éruptif de la face et du tronc (sans autres précisions cliniques).

5- Les signes neurologiques.

La grande fréquence des signes neurologiques susceptibles d'être observés au cours du paludisme explique les dénominations de NEUROPALUDISME ou de " CEREBRAL MALARIA " des auteurs anglo-saxons souvent confondues avec celles d'accès pernicieux palustres. En fait, ceux-ci ne représentent qu'un aspect particulier de l'accès pernicieux ; l'atteinte hépatique, rénale et pulmonaire paraissant concomitantes.

A propos de 3 observations originales, nous nous proposons de rapporter certains aspects de ces paludismes où les signes neurologiques sont au premier plan de la scène clinique.

a) Observation n°X.

Elle nous a paru la plus démonstrative pour illustrer la forme la plus spectaculaire du paludisme qu'est le redoutable accès pernicieux qui revêt généralement l'allure d'une encéphalite aigue gravissime.

Résultant d'un apport parasitaire massif, l'accès pernicieux atteint avec prédilection, les sujets dépourvus d'immunité qui négligent leur prophylaxie. C'était le cas de notre malade qui venait

d'effectuer un court séjour au Cameroun sans prise prophylactique de Nivaquine.

a1 - Le début de l'accès.

Il est le plus souvent brutal, foudroyant un sujet en pleine santé qui, en quelques heures, sombre dans un coma parfois précédé d'une convulsion.

Ailleurs, il est progressif, succédant à un accès simple, une fièvre rémittente ou un paludisme viscéral évolutif non diagnostiqué et par conséquent non traité.

a2 - La période d'état : Réalise dans sa forme typique un coma fébrile.

- La fièvre : atteint 40° et même 42° dans près d'un cas sur trois. Dans notre observation, elle était chiffrée à 40° au moment de l'hospitalisation. Le pouls est habituellement accéléré, dissocié par excès de la température. La pyrexie s'accompagne d'un malaise général, associant céphalées, courbatures, douleurs thoraco-abdominales à des troubles digestifs peu spécifiques, nausées, vomissements et parfois diarrhée.

- Les signes neurologiques : Dominent la scène. Dans sa magistrale description de 1945, Gallais en a précisé la plupart des aspects :

- Les troubles de la conscience sont au premier plan dans 90% des cas allant de l'obnubilation, de l'adynamie, de la torpeur au coma profond. D'installation très brutale, souvent en moins de 24 heures, ces troubles de la vigilance peuvent s'accompagner parfois de délires, de bouffées confuso-oniriques.

Ils n'ont pas été notés dans notre observation, mais au moment de son entrée, le malade était déjà traité depuis 24 heures.

- Les convulsions s'observent dans les 2/3 des cas, surtout chez l'enfant. Parfois inaugurales, le plus souvent généralisées, elles peuvent rester localisées à un hémicorps, un membre ou une hémiface. Les crises

peuvent se répéter, réalisant alors un véritable état de mal de signification très réservée.

- Les troubles du tonus sont fréquents. On retiendra surtout le rôle péjoratif de l'hypertonie qui peut revêtir parfois l'aspect d'une rigidité de décérébration ou de décortication avec hyper-réflexivité tendineuse. Parfois, c'est une hypotonie diffuse avec aréflexie tendineuse qui accompagne le coma. Cet état hypotonique peut se compliquer de crises toniques axiales de pronostic très sombre.

- Les signes déficitaires restent rares, qu'ils s'agissent d'hémiplégie, d'hémiplésie, de monoplégie ou d'atteinte des nerfs crâniens (facial et oculo-moteur).

- Les reflexes : Le Dantec insistait sur la signification péjorative de l'abolition des rotuliens (présents chez notre patient).

- Les signes cérébelleux (2/3 des cas) peuvent s'observer au décours du coma. Le syndrome cérébelleux est rarement complet. Le plus souvent, l'atteinte est discrète se résumant à une démarche ébrieuse, parfois accompagnée de dysmétrie légère (dans notre observation, le syndrome était complet et important.)

- Les signes méningés ;

Parfois au premier plan, la raideur méningée peut en imposer pour une méningite.

Pour Lemerrier, les syndromes méningés ne sont pas habituels et ce n'est que dans 6% des cas qu'il y a une hypercytose modérée du L.C.R.

- Les altérations E.E.G. vont témoigner de la souffrance du tissu cérébral. Il s'agit d'un ralentissement diffus prédominant au niveau des régions frontales et occipitales. Aux ondes lentes peuvent s'associer des anomalies épileptogènes.

Elles sont d'intensité variable et des anomalies majeures s'associent généralement à d'importants troubles de la conscience. Mais, il existe une discordance électro-clinique. Des malades présentant des troubles mineurs de la vigilance peuvent avoir un tracé très perturbé. Dans notre observation, le tracé fait au 4^e jour alors que l'état clinique est bon et le tableau neurologique caractérisé par un syndrome cérébelleux, sans trouble de la conscience, montrait une activité faiblement voltée, peu régulière mais sans ralentissement ni accident paroxystique.

L'examen permet d'apprécier :

- Le degré d'atteinte hépatique : avec hépatomégalie, élévation modérée des transaminases et surtout une hypocholestérolémie.
- La splénomégalie : absente, percutable ou palpable.
- Un ictère observé dans 10% des cas environ.
- Le degré d'atteinte rénale (oligo-anurie, avec protéinurie - hyperazotémie, acidose, hyponatrémie.)
- Les perturbations humorales et biologiques.
 - . Anémie hémolytique.
 - . C.I.V.D. qu'il importe d'évaluer en l'absence même de toute expression clinique en raison des conséquences thérapeutiques qu'elle impose.
 - . Une hyperleucocytose avec polynucléose : classique dans les formes graves d'invasion palustre, elle n'a pas été notée dans notre observation.
 - . Thrombopénie : par destruction intra-splénique exagérée.

a₃ - Evolution.

Elle dépend de la rapidité et de la qualité du traitement. Non traité, l'accès pernicieux est toujours fatal, dans 2 à 3 jours.

Rapidement et correctement traité, la guérison survient sans séquelles.

Les éléments du pronostic se fondent en partie sur :

- La gravité des signes neurologiques (coma - état de mal convulsif - hypertonie permanente ou paroxystique).
- La gravité des perturbations neurovégétatives : hyperthermie supérieure à 41°, tachycardie supérieure à 200 puls/mn, chute tensionnelle.
- L'anémie et son contexte viscéral (sub-ictère - hépatomégalie - splénomégalie).

La persistance du coma après 24 heures est un élément péjoratif.

Cette étude analytique du neuropaludisme que nous venons d'envisager permet d'individualiser cliniquement, deux types principaux.

- La forme cérébrale pure qui représente la grande majorité des cas. Le tableau clinique est celui d'une encéphalopathie suraigüe dans laquelle les signes viscéraux sont au second plan et où les troubles végétatifs sont en général peu marqués.

- Les formes neuro-végétatives , ici, les perturbations neuro-végétatives dominent la scène.

- . Hyperthermie excessive ou hypothermie.
- . Affolement du pouls.
- . Effondrement tensionnel.

La forme neuro-végétative la plus particulière est réalisée par la classique forme algide : C'est un état de choc avec extrémités froides et température sub-normale, ou basse.

Le tableau est très grave et peut être l'aboutissement de la plus spectaculaire des formes digestives : la forme cholériforme.

b) Observation n° IV

Elle relate le cas d'une jeune femme de 29 ans hospitalisée pour un syndrome méningé, sans altération cytochimique du L.C.R. mais qui a conduit sur la lame de sang à la mise en évidence de *P.falciparum*.

Ce mode de début de paludisme , bien qu'assez rare, n'en demeure

pas moins classique. Il semble que ce soit Moore qui ait fait mention pour la première fois en 1902 , de symptômes méningés au cours du paludisme.

Laveran avait déjà constaté : " Les méninges sont le plus souvent à l'état sain, cependant sur les sujets morts de fièvre pernicieuse, il n'est pas rare d'observer une infection (+) vive des méninges à la surface du cerveau, voire même des lésions de méningites ". Depuis ces lignes, bien des observations d'authentique syndrome méningé ont été publiées.

En effet, à côté des signes méningés dépistés par l'examen clinique, l'étude systématique du L.C.R. a montré l'extrême fréquence des réactions méningées du paludisme.

Tous les auteurs distinguent trois variétés cliniques :

b_1 - La réaction méningée cytologique pure, sans signe clinique.

Rien dans l'examen clinique ne permet de soupçonner l'atteinte méningée ; cependant, les vomissements et la céphalée discrète sont presque constants au cours de l'accès. Parfois, des signes discrets viennent indiquer l'atteinte légère de la méninge; Herpès bucco-facial, amaurose transitoire, paralysie parcellaire et fugace d'une paire crânienne (le VII et nerfs moteurs oculaires). Ces signes légers et fugaces disparaissent d'un examen à l'autre. Ils signent l'atteinte superficielle et congestive de la méninge que confirme le profil histo-chimique du L.C.R. : lymphocytose modérée, hyperalbuminorachie, hyperglycorachie. Cette réaction cytologique peut s'observer à l'occasion d'un accès paludéen banal, alors que les deux variétés suivantes sont plutôt le fait des accès pernicieux.

b_2 - Etat méningé s'extériorisant cliniquement au cours d'un accès.

On retrouve la raideur de la nuque, signe de Kernig, lymphocytose avec albuminose plus ou moins marquée du L.C.R. On note plus souvent ces états méningés dans le cas de paludisme de première invasion

au cours d'accès intermittents. Néanmoins, il convient de préciser l'absence de parallélisme entre la réaction histo-chimique de L.C.R. et le syndrome méningé clinique.

b₃ - La méningite palustre avec le syndrome méningé aigu.

Elle masque complètement le paludisme originel. Les cas en sont plutôt rares et se produisent plutôt chez l'adulte au cours d'accès pernicioeux.

Le syndrome méningé apparait comme la seule manifestation de la maladie. Pour tous les cas signalés, le diagnostic de méningite cérébro-spinale et même tuberculeuse aurait pu être porté. L'amélioration spontanée a parfois été observée sans traitement antipalustre. La quinine a une action rapide et spectaculaire sur les signes méningés du paludisme.

c) Observation n° I

Le cas de cet homme de 36 ans, qui a présenté une première crise d'épilepsie, confirmée électriquement au décours d'un paludisme récent à *P. falciparum*, pose le délicat problème de la responsabilité de l'affection malarienne dans la genèse de cette comitialité, en l'absence de tout autre facteur étiologique.

La fréquence des convulsions épileptiformes dans les complications neurologiques du paludisme a été notée de tout temps. Déjà Hippocrate établit un rapport entre l'épilepsie et les fièvres intermittentes.

En 1889, De Montyel attire à nouveau l'attention sur les rapports de l'épilepsie avec le paludisme et conclut : " La malaria est susceptible non seulement d'aggraver une épilepsie existante, mais encore de rappeler une épilepsie disparue depuis longtemps, et, qui plus est, de faire apparaître pour la première fois une épilepsie dont le sujet avait jusque là toujours été indemne. Mais il faut dire que la prédisposition joue un grand rôle. La malaria jouerait le rôle de l'étincelle qui allume l'incendie, bien loin de l'éteindre."

Les conditions d'apparition de ces manifestations convulsives ont été bien précisées par les travaux de Porot rapportés par Gallais :

- La crise convulsive peut ainsi inaugurer un accès pernicieux précédant de peu l'apparition d'un coma.

- Parfois, elle apparaît isolée, sporadique, coiffant un accès de reviviscence palustre ou le précédant de peu.

- Plus rarement, les accidents épileptiques peuvent émailler la convalescence du paludisme. L'auteur les rattache alors à des " poussées actives de malariae mal éteintes." Tel semble le cas de l'observation que nous rapportons.

La responsabilité du paludisme aigu, convulsivant ou non, dans le déterminisme d'une comitialité durable, ne semble pas devoir être admise.

Fitz Hugh, toujours d'après Gallais, confirme cette manière de voir. Sur 26 cas d'épilepsie qu'il rapporte, pas une seule fois n'est mentionnée l'épilepsie durable au-delà de la guérison du paludisme.

Aucun tracé E.E.G. ne permet jusqu'ici d'affirmer avec certitude l'existence d'encéphalopathies épileptogènes durables après la guérison du paludisme. Ces crises comitiales sont comme le paludisme cérébral surtout l'apanage de *P.falciparum* (cas de notre observation) et plus rarement de *P.vivax*. Il apparaît donc, finalement, comme le précisait Gallais, que si " le paludisme peut déterminer des crises chez l'épileptique, révéler occasionnellement une dysrythmie non manifestée jusque là, créer des crises chez des sujets indemnes, il ne semble pas dans l'état actuel de nos connaissances qu'il puisse laisser subsister après sa guérison une dysrythmie durable."

6 - Les signes hématologiques et humoraux.

a) Les signes hématologiques.

a₁ - l'Anémie.

De type hémolytique normo ou hypochrome, l'anémie s'est montrée sévère dans 5 cas (inférieure à 2 750 000 G.R dans 4 observations).

La gravité de cette déglobulisation a une valeur péjorative dans le pronostic des formes pernicieuses.

Dans notre observation d'accès pernicieux (Obs.X), l'anémie était intense (2 760 000 GR, Hématocrite = 29) et a remarquablement bien réagi au traitement antipaludéen.

Dans deux cas (Obs. n° VI et XIII), le myélogramme nous a permis de constater le caractère plastique de cette anémie.

Il y a quelquefois des déformations globulaires: anisocytose, poikilocytose avec une polychromatophilie. Nous les avons observées à trois reprises (Obs. X, XII et XIII).

Le paludisme de primo-invasion est susceptible de réaliser parfois un tableau d'anémie fébrile aiguë. Nous rapportons le cas (Obs. XIII) d'une enfant de 3 ans et demi, chez laquelle la gravité de l'anémie (1 700 000 GR, Hémoglobine = 4,7 g) , la plaçait au premier plan de la scène clinique associée à une pyrexie à 40°.

Comme toute déglobulisation massive, cette anémie détermine tout un cortège de signes généraux et fonctionnels.

- lassitude extrême,
- pâleur tégumentaire et muqueuse intense avec sub-ictère conjonctival,
- dyspnée d'effort très marquée,
- palpitations , algies thoraciques (en rapport avec une insuffisance coronarienne fonctionnelle).

Banale sera la découverte d'une tachycardie ou d'un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Par contre, la palpation d'une rate dans ce tableau d'anémie fébrile sans hémoglobinémie sera d'autant plus évocatrice de l'affection causale, que l'interrogatoire retrouve la notion de séjour en zone endémique.

a2 - La numération leucocytaire.

Elle a montré dans 9 cas, une leuconeutropénie, avec lympho-

monocytose, d'observation classique dans le paludisme aigu.

Certains auteurs ont insisté sur la fréquence d'une hyperleucocytose avec polynucléose dans les formes malignes. Nous ne l'avons pas relevé dans notre observation d'accès pernicieux . (Obs.X)-

a₃ - Les plaquettes.

L'existence d'une thrombopénie au cours de l'évolution d'un paludisme aigu, en l'absence de perniciosité, nous a paru assez constante puisque nous la notons à 4 reprises.

Isolée dans un cas (Obs. XI), son association a une anémie et une leucopénie, chez 3 de nos patients (Obs. VI - IX - XIII) nous invite à admettre qu'elle résulte alors d'une séquestration intra-splénique exagérée (hypersplénisme).

Parmi les autres hypothèses pathogéniques invoquées dans la genèse de cette hypoplaquettose , citons principalement :

- La destruction précoce des plaquettes jeunes par un système réticulo-histiocytaire anormalement actif.

- L'existence de phénomènes immunologiques comme permet de le penser l'augmentation contemporaine des IgM.

Bastin R. et Charmot G. admettent que les thrombocytes sont presque toujours inférieurs à 100 000/mm³ dans le cas de *P.falciparum* mais sans syndrome hémorragique ou signe biologique d'une C.I.V. en dehors de l'accès pernicieux du moins.

b) Les perturbations humorales.

b₁ - Le cholestérol.

L'abaissement du cholestérol sanguin est un des signes humoraux les plus constants du paludisme aigu. Il porte surtout sur la portion estérifiée.

Néanmoins, l'hypocholestérolémie n'est pas spécifique au paludisme et s'observe également à la phase aiguë de nombreuses maladies infectieuses.

Dans notre série, la cholestérolémie s'est trouvée abaissée à 4 reprises (Obs. n° VI, VII, X et XII). Dans deux cas, le tableau clinique était alarmant (Obs. n° X et XII).

b_2 - La bilirubinémie totale.

S'est trouvée augmentée trois fois. Cette augmentation portait principalement sur la fraction libre . Dans nos trois observations, elle était satellite d'une hémolyse sévère (chiffre globulaire toujours inférieur à 2 800 000).

b_3 - Le fer sérique.

Une hyposidérémie peut être observée au cours du paludisme aigu. Nous l'avons notée à deux reprises (dans les Obs. n° VII à $75 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ et Obs. n° X à $95 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

b_4 - L'électrophorèse.

Dans les $3/4$ des cas, où elle est pratiquée, l'électrophorèse a confirmé les données classiques , à savoir :

- un fléchissement des protides totaux,
- une élévation nette des gammaglobulines.

En effet, l'infection plasmodiale déclenche chez l'hôte une réponse immunitaire, mettant en jeu l'immunité cellulaire et humorale. Les phénomènes humoraux sont représentés par la synthèse d'anticorps correspondant aux antigènes plasmodiaux et reflètent l'activité des cellules immuno-compétentes. Ces anticorps sont, comme l'ont montré les récents travaux d'Ambroise Thomas et coll. lors de la première réponse spécifique de l'hôte, représentés par des IgM. qui diminuent rapidement , parallèlement à l'élévation des IgG. (anticorps spécifiques et protecteurs). Le plus probable est donc que l'activité anti-corps antiplasmodiale soit portée effectivement au début par les IgM. puis rapidement par les IgG. (après diminution des IgM).

L'absence de corrélation entre le taux d'Ig. et la quantité d'A.C. pourrait s'expliquer par des phénomènes de variations antigéniques, ainsi qu'une réaction inflammatoire de l'organisme.

Lorsqu'il a été réalisé chez nos malades, le dosage immuno-chimique des immuno-globulines a montré dans :

- Obs. II : 1 mois et demi après le début de l'invasion palustre, une élévation de toutes les immuno-globulines - après 3 mois d'évolution, une élévation des IgA. et des IgG parallèlement à une discrète diminution des IgM.

- Obs. VI : après 13 et 18 jours d'évolution, une élévation modérée de l'ensemble des Ig. Le 2° dosage objectivait néanmoins par rapport au premier, une élévation modérée des IgA. et des IgG, alors que le taux des IgM faiblissait.

- Obs. IX : Une élévation des IgG.

- Obs. X : Une élévation nette des IgM. à un stade précoce de l'affection.

- Obs. XII : Une très nette élévation des IgM, 15 jours après les premiers symptômes, et dont le taux fléchissait modérément deux semaines plus tard, alors que dans le même temps, celui des IgG. s'élevait progressivement.

b₅ - C.I.V.D.

Favorisée par le ralentissement circulatoire, la coagulation intra-vasculaire disséminée est amorcée par la libération de phospholipides à partir du stroma des hématies parasitées. Cette coagulopathie de consommation observée à deux reprises dans notre série (Obs. X et XII) est attestée par :

- La thrombopénie,
- La fibrinopénie,
- L'effondrement du taux de prothrombine,
- L'augmentation des Produits de dégradation de la fibrine

Dans l'observation n°X, l'intensité des troubles de la crase sanguine a justifié une héparinothérapie.

Par contre, l'amorce de C.I.V.D. constatée chez notre second malade (Obs. XI) a parfaitement bien réagi sous l'influence de la seule Nivaquine.

La C.I.V.D. se développe donc dans les formes les plus graves du paludisme et peut intervenir dans la constitution d'un tableau de choc mais le syndrome hémorragique n'entre pas dans le cadre de la maladie paludéenne (la C.I.V.D. restant localisée au niveau de certains capillaires profonds, là principalement où la schizogonie est intense). Compte-tenu de l'obstruction qu'elle réalise ou entretient, la C.I.V.D. est un facteur de perniciosité (neuropaludisme, I.R.A. , détresse respiratoire.)

AUTRES ASPECTS CLINIQUES

A propos de quelques observations originales, nous venons de souligner certains aspects particuliers et souvent méconnus des modes de début du paludisme primaire.

Nous n'avons pas la prétention pour autant, d'avoir cerné totalement les variantes sémiologiques d'une affection si polymorphe.

Ne considérant que les formes de début, nous ne prenons donc pas en considération les manifestations tardives du paludisme et en particulier :

- la fièvre bilieuse hémoglobinurique (F.B.H.)

Complication très grave du paludisme à *P.falciparum*, se traduisant par une hémolyse aigue, brutale et massive, volontiers déclenchée par la prise de quinine, chez un ancien paludéen qui a négligé sa chimioprophylaxie.

- Le paludisme viscéral évolutif (P.V.E.) associant (anémie, splénomégalie - fièvre modérée) et qui touche électivement après des comptages répétés, les autochtones des pays d'endémie palustre, insuffisamment prémunis et négligeant toute chimioprophylaxie.

- La splénomégalie tropicale idiopathique (ou splénomégalie palustre avec macroglobulinémie) qui se rencontre essentiellement en milieu tropical. Le très gros volume de la rate, l'accélération de la vitesse de sédimentation, l'anémie, une très nette élévation des IgM, un titre élevé d'anticorps palustres en constituent les critères diagnostiques fondamentaux, de même que la lenteur de la réponse aux schizonticides de synthèse.

La revue de la littérature nous autorise cependant à individualiser d'autres formes cliniques selon la prédominance de tel ou tel symptôme dans le cortège de signes généraux et fonctionnels inauguraux.

Ainsi, pouvons-nous distinguer :

A- LES FORMES PULMONAIRES.

Parmi les complications viscérales du paludisme aigu, les complications pulmonaires occupent une place apparemment peu importante.

Mais on ne saurait cependant sous-estimer la fréquence non négligeable des accidents et des complications respiratoires au cours du paludisme, si l'on veut bien ne pas préjuger de la cause de ces manifestations dont il est certain qu'elles reconnaissent assez souvent à leur origine l'intervention de facteurs infectieux surajoutés.

Les Anciens Auteurs ont bien marqué la distinction entre les manifestations contemporaines des accès fébriles et celles qui surviennent au décours des accès. Ainsi opposaient-ils point par point les "pneumonies palustres" dont l'évolution était calquée sur celle de la fièvre palustre et les "pneumonies du décours" ou "pneumonies post-paludéennes".

Le polymorphisme symptomatique nous conduit à distinguer avec Portier (64) :

1 - Les complications contemporaines des accès.

Elles sont très diverses et constituées par :

a) Des manifestations congestives ; de gravité variable.

- très atténuées, le plus souvent à type de trachéo-bronchite ou de foyers congestifs discrets et limités, d'observation très banale (10% des cas environ) et toujours bénignes.

- majeures, parfois réalisant alors un tableau de pneumonie, de pleuropneumonie ou de bronchopneumonie. Cliniquement, il s'agit d'un malade fébrile, dyspnéique, accusant un point de côté plus ou moins accentué, quelquefois très vif. La toux ramène des crachats gonmeux et même rouillés contenant des globules rouges dans lesquels Marchoux en 1898 observait déjà la présence d'hématozoaires. Une matité, un souffle tubaire, quelques rales crépitants constituent les données essentielles de l'examen physique.

D'évolution habituellement favorable, il convient néanmoins de ne pas méconnaître cet aspect particulier du paludisme qui peut être très grave s'il s'agit du *P. falciparum*. Le souvenir de la disparition tragique et prématurée à l'âge de 41 ans de cette idole sportive italienne (le " Campionissimo "), victime d'une pneumopathie aigue palustre,

trop longtemps méconnue, au décours d'un safari en Afrique Centrale, est là pour nous le rappeler.

b) Des pleurésies :

Elles sont généralement satellites, d'un important foyer de congestion ou de pneumonie. En réalité, il faut être très exigeant sur les critères d'appréciation de ce fait : des épanchements pleuraux au cours du paludisme aigu peuvent être le fait d'une infection tuberculeuse, d'une complication rénale ou d'une poussée d'hyposystolie...

c) des oedèmes aigus du poulmon (OAP) :

Très exceptionnels dans le paludisme aigu, ils seraient en général l'apanage du paludisme pernecieux à *P.falciparum*. Thiodet et coll. en rapporte une observation au cours d'un paludisme primaire à *P.malariae*.

H.A Spencer, cité par Portier, décrit également des cas indéniables avec vérification anatomique à l'appui.

d) des hémoptysies :

Eventualités rares au cours du paludisme aigu, elles apparaissent sous l'aspect de crachats hémoptoïques, parfois sanglants (avec globules rouges parasités par les hématozoaires) dans les formes compliquées de foyers pulmonaires.

Les hémoptysies " isolées " primitives paraissent exceptionnelles. Il faudra toujours s'assurer en premier lieu qu'elles ne signent pas une tuberculose pulmonaire latente ou un processus néoplasique extensif.

e) des crises d'asthme :

D'observation rarissime, la participation palustre dans la gène de celles-ci reste fort discutable. Thiodet (77) en 1949 rapporte néanmoins l'observation assez démonstrative d'un homme de 35 ans, hospitalisé pour un état de mal asthmatique évoluant depuis 5 jours. Le malade fit une série de crises d'asthme, accompagnées d'accès fébriles.

Après la mise en évidence de *P.vivax* dans le sang , un traitement spécifique (quinine) apporta une guérison spectaculaire et rapide en 48 heures....

2 - Les pneumonies du décours des accès palustres.

Ces pneumonies constituent sans doute une bonne part des pneumopathies décrites sous le nom de " pernicieuses pneumoniques " par les anciens auteurs.

Elles diffèrent des manifestations contemporaines des accès, généralement bénignes et peu spécifiques, par leur netteté et leur gravité. Dans tous les cas, elles compliquent un paludisme sévère, tardivement traité, presque toujours à *P.falciparum*.

Le début est assez caractéristique et trompeur : après un frisson inaugural, la température s'élève (on évoque alors une rechute du paludisme), atteint son acmé en quelques heures et se maintient en plateau parfois brisé par de brèves rémissions matinales. L'atteinte de l'état général est alors profonde.

Sur le plan fonctionnel, un point de côté plus ou moins violent, une toux sèche et pénible ramenant une expectoration pneumonique dominant la scène clinique.

L'examen physique permet de découvrir des signes de pneumonie franche, parfois des signes de pleuro ou bronchopneumonie.

L'hémogramme objective une hyperleucocytose avec polynucléose inhabituelle en principe à ce stade du paludisme.

Le pronostic de cette forme particulière de broncho-pneumonie confluente étendue et grave évoluant rapidement vers l'hépatisation grise et la suppuration était particulièrement sombre avant l'avènement des antibiotiques. Citons parmi les statistiques rapportées par Portier, celles de :

- . Colin : 32 décès sur 55 cas soit 60%
- . Kelsch et Kiener : 70 décès sur 90 cas soit 78%
- . Hadji Costa : 7 décès sur 14 cas soit 50%.

Le rôle d'une infection secondaire par des germes de sortie (pneumocoques, staphylocoques ...) apparaît donc prédominant dans ces formes du décours, l'infection palustre n'étant qu'un facteur favorisant.

B - LES FORMES RENALES.

Jusqu'à ces dernières années, parmi les manifestations rénales observées au cours du paludisme, on connaissait surtout la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Il était habituel également de souligner l'éventualité d'une insuffisance rénale fonctionnelle transitoire au cours des accès palustres sévères.

Plus récemment, les données de l'immunologie et de la réanimation médicale ont permis d'isoler deux entités nosologiques nouvelles liées à l'infestation palustre.

- L'insuffisance rénale aiguë (I.R.A.) du paludisme de primo-invasion à *P.falciparum*.

- Les néphropathies glomérulaires.

- . Les unes aiguës et transitoires sont surtout le fait de *P.falciparum*.

- . Les autres, chroniques et progressives, apanage exclusif de *P.malariae*, débordent le cadre de ce travail. Plus connues sous le nom de néphrite quartane de Surbeck ou de " Quartan malarial nephritis " des auteurs anglo-saxons, elles signent une atteinte glomérulaire sévère souvent révélée par un syndrome néphrotique insensible aux traitements antipaludéen - stéroïdien et immuno-suppresseur. Elles affectent avec prédilection les enfants autochtones des pays d'endémie palustre soumis à des infestations chroniques et répétées.

Parmi les manifestations rénales aiguës de la primo-invasion paludéenne, il convient donc de distinguer :

1- Les glomérulopathies aiguës à *P.falciparum*.

Connues de longue date, par les anciens auteurs qui faisaient

état d'urines rares et riches en albumine au cours des accès aigus à *P.falciparum*, on est frappé à la lecture des traités classiques de la brièveté des travaux consacrés à leur étude. Le Dantec n'écrivait-il pas en 1905 dans son précis de pathologie exotique : " Le paludisme frappe peu le rein, il ne fait que l'effleurer, la preuve en est dans le petit nombre de cas sérieux d'albuminurie relevés au cours du paludisme."

Cliniquement, cette glomérulo-néphrite est en tout point comparable aux aspects connus des néphrites aiguës infectieuses et dont les plus importants sont :

- une triple anomalie urinaire avec oligurie - protéinurie - hématurie.
- Une hyperazotémie.
- Un syndrome oedémateux et parfois hypertensif.

La biopsie rénale n'est pas indispensable dans cette forme, car elle montre toujours des lésions caractéristiques de glomérulo-néphrite diffuse proliférante, endocapillaire et exsudative, disparaissant en quelques mois lorsque la parasitémie est contrôlée par un traitement spécifique efficace.

Les techniques récentes d'immunofluorescence ont permis de mettre en évidence chez des malades protéinuriques, à un stade précoce de l'infestation des dépôts d'immunoglobulines (IgM surtout), de complément et d'antigène palustre sur la membrane basale et dans le mesangium, des préparations observées. Cette glomérulopathie aiguë à immuns complexes apparaît ainsi comme l'une des rares où l'agent causal a pu être identifié avec certitude.

2 - L'insuffisance rénale aiguë, du paludisme d'invasion.

a) Sa fréquence est diversement appréciée.

Les auteurs dakarois (Armengaud, Nouhouayi) ne signalent aucune insuffisance rénale aiguë mais seulement une protéinurie transitoire dans 30% des cas.

Les statistiques rapportées par Sitprija et Canfield (cités par Lebras et Coll.) diffèrent également.

Sitprija note l'insuffisance rénale aigue dans 22% des cas au cours d'une étude systématique, réalisée dans le Sud-Est asiatique chez une population d'adultes.

Canfield et coll. sur 3000 cas de paludisme de primo-invasion survenus au Viet-Nam ont rencontré 14 cas d'insuffisance rénale aigue soit 0,42%.

Sicard estime à 1 à 2%, la fréquence des insuffisances rénales aigues lors du paludisme pernecieux, ce qui parait refléter l'ensemble des données.

b) Son diagnostic se pose généralement chez des sujets neufs, massivement parasités, victimes d'un paludisme grave d'invasion à *P.falciparum*.

Elle revêt deux aspects :

- la forme oligo-anurique : la plus fréquente caractérisée par
 - . une chute du débit urinaire au dessous de 400 ml/24H.
 - . une proteinurie plus ou moins importante (quelques traces à 2g /l).
 - . une densité urinaire basse traduisant une perte du pouvoir de concentration du rein.
 - . une baisse de la natriurèse.
 - . une hyperazotémie ainsi qu'une chute de taux de la cléarence à la créatinine.
- La forme à diurèse conservée, plus rare.

Dans ce cas, la fonction de concentration du rein est conservée.
- Dans certains cas particuliers, elle traduit une complication évolutive du paludisme d'invasion, moins spécifique, elle résulte alors soit :
 - d'une défaillance circulatoire aigue (I.R.A. dans les formes algides)
 - d'une hémolyse massive qu'il importe de différencier de l'I.R.A. de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (absence de prise de quinine - absence de collapsus cardio-vasculaire.)

- d'une déshydratation favorisée par les sueurs, les vomissements et quelquefois la diarrhée.

c) Son évolution.

- est favorable sous traitement antipalustre. Le malade guérit rapidement avec normalisation de la fonction urinaire. Parfois persiste néanmoins une I.R.A. nécessitant une épuration extra-rénale (E.E.R)

- est souvent fatale dans les formes sévères associant des signes de neuropaludisme. Le malade meurt d'I.R.A. avant que l'E.E.R ait pu être envisagée.

C - LES FORMES DIGESTIVES.

1- Les formes abdominales pseudo-chirurgicales (38)

Les dramatiques manifestations paludéennes de pseudo-péritonite demeurent ignorées d'un assez grand nombre de médecins et de chirurgiens même dans les régions où sévit l'endémie palustre.

Le plus déconcertant est que le syndrome abdominal palustre apparait le plus souvent comme la première manifestation de l'affection paludéenne.

On peut classer ces syndromes abdominaux avec Bonnin et Borneuf (cités par Lafont) en trois catégories :

a) une forme où les signes généraux de péritonite dominent la scène.

b) une forme abdominale sans signe précis de localisation.

c) une forme à localisation abdominale d'emblée comprenant plusieurs types :

- syndrome appendiculaire aigu,
- tableau de cholecystite aigue,
- forme pseudo-perforative....

Néanmoins, les éléments capitaux du diagnostic demeurent :

- la discordance entre les symptômes généraux et les

symptômes locaux, la variabilité déconcertante des premiers (température, aspect du malade) et les anomalies des seconds (douleurs souvent diffuses - défense musculaire plus ou moins nette).

- en présence d'hématozoaires dans le sang, l'absence d'hyperleucocytose avec polynucléose ou sa faible intensité lorsqu'elle existe, l'efficacité du traitement par la quinine.

2 - Les formes pseudo-dysentériques.

Parmi les nombreuses formes cliniques de l'accès pernicieux décrites par les auteurs classiques, la forme pseudo-dysentérique illustre l'intensité des troubles intestinaux qui dominent parfois la scène clinique constituée par l'émission de selles dysentériques, " lavure de chair " s'accompagnant d'épreintes, de tenesme, de douleurs le long du cadre colique.

Chez l'europpéen récemment transplanté, il faudra toujours soupçonner l'éventualité fréquente d'une amibiase associée.

D - LES FORMES RARES.

Nous ne ferons que signaler par leur originalité :

1 - Les manifestations cutanées et allergiques. (34-44)

a) L'urticaire signalé par les anciens auteurs, son observation reste néanmoins exceptionnelle. Sa périodicité, sa substitution même à l'accès palustre, sa sensibilité à la quinine en constitue les traits essentiels.

Laveran n'est pas porté à admettre sa réalité palustre : " Les paludéens chez lesquels on voit survenir de l'urticaire au moment des accès sont des malades qui antérieurement au paludisme avaient eu des éruptions semblables."

b) Ailleurs, c'est une éruption morbilliforme fébrile qui signera la primo-invasion palustre et qui apparaît tout aussi rarement que l'éruption ortiée dans les statistiques.

c) Signalons enfin la possibilité de purpura hémorragique dans les formes hépatiques graves, ainsi que le réveil fréquent d'un herpès à l'acmé des poussées fébriles. L'atypie et le caractère un peu aberrant de ces manifestations a fait dire très justement à E. Marchoux " qu'en l'absence de confirmation par le microscope, on n'attribuera pas à l'affection palustre l'étiologie des hémorragies intermittentes ou non, des paralysies, des artérites et des affections cutanées récidivantes."

2 - Les formes cardio-vasculaires.

Certains auteurs , Tunerhoff, Mohr (cités par Aubry) ont décrit une véritable myocardite palustre avec troubles du rythme (extra-systoles surtout), modification E.C.G (allongement de PR - aplatissement de ST et de l'onde T) s'accompagnant parfois de précordialgies de type angineux (avec tracé E.C.G de type coronarien).

- On a rapporté des cas exceptionnels d'endocardite, de péricardite au cours du paludisme aigu, à propos desquels il est difficile d'exclure l'intervention toujours possible d'une maladie rhumatismale ou d'une infection associée.

- L'existence de véritables aortites paludéennes a été défendue par les anciens auteurs et surtout par Lancereaux; actuellement les auteurs modernes ne sont plus portés à l'admettre.

- Des troubles vasculaires périphériques, tout aussi discutables quant à leur nature palustre sont signalés dans les traités classiques.

Ainsi :

. un syndrome de Raynaud pourrait être cyclique et rythmé dans son évolution par les accès.

. des cas de gangrènes symétriques des membres inférieurs décrits par Paiseau et Lemaire ont été observés par d'autres auteurs.

3 - Certaines manifestations neurologiques.

On a pu individualiser ainsi des névralgies pouvant affecter

tous les troncs nerveux et se rencontrant essentiellement au niveau de la face (névralgie du trijumeau) , du tronc (névralgie intercostale) et des membres (sciatalgies- cruralgies).

Leur caractère intermittent , leur sensibilité à la quinine les ont fait considérer comme des " formes larvées " du paludisme. Mais comme le fait si justement remarquer Laveran : " il ne suffit pas qu'une névralgie ait le caractère intermittent, ni même qu'elle disparaisse après l'administration de quinine pour qu'on soit autorisé à dire qu'il s'agit d'une fièvre palustre. ".

D I A G N O S T I C

A - DIAGNOSTIC POSITIF.

On a décrit précédemment les caractéristiques du paludisme de primo-invasion. Les pièges diagnostiques de cette phase primaire ont été maintes fois soulignés. Ainsi, bien des embarras gastriques fébriles n'ont décelé leur origine au praticien dérouté qu'après l'apparition d'une symptomatologie plus évocatrice lorsque les accès fébriles avec frissons et sueurs s'enclanchent périodiquement, imposant la recherche de l'hématozoaire, même à un esprit peu averti.

La rançon de ce retard est parfois lourde lorsqu'il s'agit de *P. falciparum* et la survenue d'un coma qui peut encore conduire au décès, n'est malheureusement pas exceptionnelle.

Les bases du diagnostic d'une affection si polymorphe, dans nos pays tempérés d'Europe reposeront sur :

1 - L' INTERROGATOIRE .

Les anamnétiques fournis par l'interrogatoire du malade peuvent être utiles au diagnostic clinique. La répartition géographique du paludisme est aujourd'hui assez bien déterminée pour qu'un malade provenant d'un pays connu comme palustre puisse être au moins tenu pour suspect de malaria. (Voir carte établie d'après les données de l'O.M.S.)

La possibilité de l'infection palustre trouvera quelques appuis si le malade a habité la campagne plutôt que la ville, les vallées plutôt que les montagnes, enfin, si l'observation est faite pendant la saison chaude et humide. La notion d'un séjour touristique ou d'affaires d'une simple escale de nuit en pays d'endémie (quelques minutes suffisent pour être inoculé par un anophèle) doit donc ou plutôt devrait donc rester le fil d'Ariane pour guider les investigations devant un tableau fébrile inexpliqué.

La recherche soigneuse d'antécédents palustres plus ou moins lointains sera également un élément important de l'enquête étiologique.



1. Zones indennites

2. Zones de risques éventuels : chimio prophylaxie non systématique

3. Zone de transmission : chimio prophylaxie impérative

Carte établie d'après les données de l'O.M.S. (Relevé Épid. hebdo. du 21.1.1977).

Enfin, l'insuffisance d'une chimioprophylaxie médicamenteuse à la Nivaquine, écourtée, voire absente, est souvent mentionnée dans les observations qu'il nous est donné de rencontrer. Si elle n'agit pas sur la phase tissulaire pré-érythrocytaire, elle gêne la multiplication érythrocytaire du parasite et empêche l'apparition des accès. Elle doit être rigoureusement poursuivie au moins 6 semaines après le retour en Europe. Donc Nivaquine 0,10 : 1 comprimé par jour depuis le jour du départ, pendant tout le séjour en pays d'endémie et 6 semaines après le retour.

Dans quelques rares cas, malgré un interrogatoire policier, on n'a pas la notion de séjour en zone impaludée.

C'est dans ce groupe que doivent entrer les sujets n'ayant jamais quitté la France, mais ayant subi une ou plusieurs transfusions de sang (paludisme transfusionnel) ou ceux qui peuvent avoir contracté un paludisme autochtone. La disparition du paludisme autochtone semblait acquise après une campagne d'éradication entreprise en Corse de 1948 à 1952 puis consolidée les années suivantes.

Cependant, entre 1965 et 1967, est réapparu dans le nord de la Corse un nouveau foyer dont la contamination a trouvé sa source chez les travailleurs Nord-Africains. En 1970, on constate non seulement sa reviviscence mais aussi son extension. Quoiqu'il en soit, la plupart des paludismes diagnostiqués en France à l'heure actuelle sont des cas importés.

2 - LA CLINIQUE.

L'étude des diverses formes cliniques du paludisme d'invasion fait ressortir deux faits essentiels qui peuvent sembler paradoxaux :

- Le paludisme d'invasion suscite une fièvre continue ou remittente mais jamais intermittente d'emblée.
- Le paludisme d'invasion ne crée pas généralement de splénomégalie palpable, par contre le foie est souvent augmenté de volume, surtout chez l'enfant.

En l'absence de traitement et si le malade survit, accès intermittents et grosse rate apparaissent tardivement. Enfin et surtout, il convient de rappeler que l'accès pernicieux reste une entité clinique redoutable et fatale, s'il n'est pas diagnostiqué et traité à temps. A ce titre, l'affirmation de Laveran au siècle dernier, à savoir " qu'en l'absence d'un traitement d'urgence, l'accès pernicieux est toujours mortel " demeure d'actualité.

En somme, la gravité de la phase primaire sera essentiellement fonction de l'importance et de la qualité de l'infection ainsi que de la résistance du terrain.

Ainsi, lorsqu'un sujet neuf a séjourné dans une zone de forte endémie palustre, sous couvert ou non d'une chimioprophylaxie, le paludisme d'invasion se traduit par une fièvre rémittente prenant un aspect infectieux sévère.

De même, le petit enfant sans moyen de défense constitue une victime toute désignée pour développer un paludisme malin dont l'issue sera hélas, souvent dramatique.

Les anciens auteurs se sont plus à décrire une foule de complications dont l'origine paludéenne est parfois difficile à établir.

3 - LA BIOLOGIE.

a) Arguments directs : Découverte de l'hématozoaire.

Toutes les considérations cliniques précédentes ne peuvent en effet, fournir dans le diagnostic scientifique de la malaria que des présomptions sérieuses, sans doute, mais qui nécessitent la vérification microscopique. L'examen de sang et la recherche du plasmodium apportent la certitude. Seuls, ils permettent en outre, le diagnostic de la variété de paludisme " c'est une vérité générale qu'il importe de connaître et d'appliquer aussi bien dans un pays indemne de malaria qu'en milieu exotique. Dans tous les cas de doute clinique, la recherche positive

ou négative de l'hématozoaire apporte donc le critère indispensable. Cette recherche microscopique doit parfois être faite avec patience et persévérance.

Techniquement, la recherche du parasite s'effectue sur frottis ou goutte épaisse. Les frottis minces ou épais sont colorés par la méthode de M.G.G.⁺ qui teinte en bleu le cytoplasme, en rouge le noyau. La goutte épaisse qui permet de mettre en évidence dans une plus grande quantité de sang, une parasitémie moindre est colorée par la méthode de Giemsa.

La numération des hématozoaires permet de contrôler l'efficacité du traitement. Elle s'effectue sur frottis mince, en comptant les hématies parasitées sur 400 leucocytes. Le résultat peut ensuite être ramené au mm³.

La recherche de l'hématozoaire s'effectue avant tout traitement par quinine, avant ou au début de l'accès et à défaut, au décours de celui-ci.

Le diagnostic de l'espèce plasmodiale en cause s'effectue d'après la morphologie des parasites et celle des hématies parasitées.

Ainsi donc : toute fièvre chez un sujet ayant séjourné en zone d'endémie palustre doit bénéficier d'un frottis à la recherche de plasmodium. C'est un geste simple dont on ne peut se passer sans risque de laisser évoluer vers la mort, une maladie facilement curable.

b) Arguments indirects : Ils sont contingents.

b1 : L'Hémogramme :

L'anémie de type hémolytique quasi-constante est d'intensité variable. Elle est normo ou hypochrome avec anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie et surtout élévation du taux des réticulocytes, traduisant son caractère plastique.

La leuconeutropénie classique s'observe en fait qu'au cours des accès de reviviscence schizogonique et surtout du paludisme viscéral évolutif. En revanche, dans l'accès de primo-invasion et l'accès pernicieux, elle est remplacée par une hyperleucocytose avec polynucléose.

Une hypoplaquettose est souvent signalée et fréquemment secondaire à un hypersplénisme.

b2 : Le Myélogramme :

Il ne sera pas systématiquement pratiqué.

Il prend toute sa valeur , lorsque le tableau clinique est fortement évocateur de paludisme et que la goutte épaisse est négative.

En effet, la négativité du sang périphérique par le fait que les hématozoaires effectuent leur cycle schizogonique dans les capillaires profonds de certains organes (foie - cerveau - moelle osseuse) , doit faire rechercher le plasmodium dans ces organes, et en particulier, dans la moelle osseuse souvent très riche en parasites.

Dans le cas particulier des anémies palustres, la ponction sternale offre l'avantage d'étudier simultanément l'hématopoïèse et la présence de plasmodiums. On observera ainsi une erythroblastose nette avec réaction plasmocytaire et éosinophile, comme dans toute anémie modérée, mais surtout une réaction histiocytaire franche qui fera rechercher sur un tel frottis un parasite : leishmanie ou plasmodium, habituellement en petit nombre.

b3 : Autres Altérations Biologiques :

- Cholestérol total estérifié diminué.
- Bilirubine libre augmentée.
- Electrophorèse : Hypergammaglobulinémie (élévation des IgG et des IgM) avec effondrement des protides totaux.
- Hyposidérémie.
- C.I.V.D. (accès pernicieux).

b4 : Méthode Sérologique :

La valeur intrinsèque de la réaction d'I.F. indirecte sur A.G. hétérologue (P.Cynomolgi) , en dehors des zones d'endémie palustre et pour laquelle on exigera un taux de positivité d'au moins 1/20 est fonction de ses indications.

- Réalisée chez des malades présentant un accès palustre parasitologiquement prouvé, elle est habituellement positive et ce, d'autant plus que le paludisme est ancien. Mais, il convient néanmoins de souligner sa négativité au cours des primo-infestations très récentes (obs.IV - VIII et XIII) . Dans ce cas donc, le sérodiagnostic complète sans

plus la découverte du parasite sur le frottis sanguin.

- Son intérêt est plus grand chez les sujets suspects de paludisme mais chez lesquels les recherches d'hématozoaires ont été négatives .

Dans ce cas :

. négative, elle permet d'éliminer le paludisme et autorise à entreprendre des investigations complémentaires.

. positive, elle permet de rattacher au paludisme des accès thermiques isolés ou atypiques (Obs. n° V et XI) et d'instituer un traitement antipaludéen.

- Elle sera enfin très utile pour suivre l'évolution de la sérologie de malades atteints de paludisme et traités par différents anti-paludéens . L'obtention de sa négativation permet de conduire et de prolonger le traitement pour éviter toutes rechutes ultérieures.

B - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Nous avons maintes fois souligné les difficultés diagnostiques que peut poser la primo-invasion palustre en raison de son polymorphisme symptomatique. Quelques unes de nos observations sont à ce titre démonstratives puisque :

- Chez deux patients (Obs. IV et VI) fut porté le diagnostic d'épisode pseudo-grippal (avec méningisme +++ pour le premier cité).

- Chez trois autres (Obs. II, X, et XI) fut évoquée en premier lieu une fièvre typhoïde devant une fièvre en plateau mais le diagnostic de pneumopathie aigue pour le premier, de leptospirose pour le troisième, se discutait également sur les données radio-cliniques.

- Parfois c'est une fièvre inexplicée, tantôt oscillante (obs III) tantôt remittente continue (Obs. VIII) qui impose souvent une vaste enquête étiologique (hémocultures nombreuses et répétées + uroculture - bilans sérologiques complexes , viraux , bactériens et parasitaires)

- Ailleurs, c'est une fièvre récurrente (Obs. XIV) qui orientait vers une affection à tique, une diarrhée fébrile avec des hépatalgies vers une hépatite amibienne (Obs. XII), des crises sudorales nocturnes et périodiques vers une brucellose (Obs. V) .

Il nous a semblé intéressant de rapporter les cas de ces deux malades chez qui fut porté, à un moment donné de l'évolution, le diagnostic de " fièvre rémittente bilieuse " en raison de la démarche diagnostique qu'elles ont suscitées.

- Notre première malade (Obs. VII) était hospitalisée dans un service de gastro-entérologie pour un ictère fébrile de type hémolytique. La découverte d'une splénomégalie avec anémie orientait tout d'abord naturellement vers une anémie hémolytique acquise, que ne confirmait pas le bilan d'hémolyse. La deuxième hypothèse diagnostique envisageable était celle d'une septicémie à *Perfringens* en raison d'un

avortement récent bien qu'il n'y ait pas eu de signe d'appel gynécologique ou rénal, mais les hémocultures demeuraient toujours stériles. Une tuberculose viscérale était aussi rapidement écartée car vaccinée du BCG et cuti +. C'est finalement la notion de séjour récent au Cameroun qui fit suspecter l'étiologie parasitaire de cette splénomégalie fébrile. Le médullogramme éliminait une leishmaniose mais le frottis sanguin affirmait l'origine parasitaire de ces manifestations en objectivant quelques gamétocytes de *P.falciparum*.

Parmi les fièvres au retour des pays tropicaux, c'est donc toujours au paludisme qu'il faut penser d'abord.

- L'Histoire de notre second cas (Obs.XVI) , symbolise les erreurs diagnostiques que peut susciter le paludisme.

Paludéen connu, ce père missionnaire de 64 ans est hospitalisé pour un ictère fébrile à bilirubine mixte pour lequel furent discutés (cf. Obs) :

- Une hépatite virale et toxique
- Une amibiase hépatique
- Une hémolyse
- Un ictère obstructif.

Mais la découverte de quelques schizontes jeunes de *P.falciparum* sur le frottis autorisa néanmoins à porter le diagnostic de fièvre rémittente bilieuse (le malade signalant qu'il avait déjà présenté un ictère lors de sa première crise de paludisme).

Après une cure discontinue de Rhodopraequine pendant 6 mois, l'évolution fut marquée par une crise douloureuse de l'hypochondre droit s'accompagnant d'une coloration sub-ictérique des téguments qui fit découvrir une lithiase cholédocienne.

A posteriori, le tableau inaugural étiqueté fièvre rémittente bilieuse apparaissait donc comme la première manifestation de cette lithiase. Le plus logique est de penser que cette poussée initiale de cholédocyte avait déclenché une crise de paludisme.

Ne pas méconnaître le paludisme est certainement fondamental, mais il convient cependant de ne pas sous-estimer la possibilité de

lésions associées, en raison des conséquences thérapeutiques qu'elles induisent (cas de notre malade).

Voici donc, au travers de quelques observations, certains problèmes diagnostiques posés par la primo-invasion palustre.

En règle générale, son diagnostic différentiel se fera principalement :

1 - Devant une fièvre.

a) Avec certaines affections déterminant une hyperleucocytose avec polynucléose parmi lesquelles :

a1 : Les septicémies à germes pyogènes et surtout la méningococcémie à forme pseudo-palustre caractérisée par la succession d'accès de fièvre intermittente absolument typique plus ou moins espacés ou plus ou moins rapprochés et finalement suivis d'une méningite à méningocoques au bout d'un temps variable. Dans certains cas, ce n'est pas la méningococcémie pure mais la méningite à méningocoques elle-même qui revêt la forme pseudo-palustre.

D'autres septicémies à germes pyogènes (streptococcémie, pneumococcémie) sont également capables de simuler le paludisme par la rythmicité de leurs accès fébriles.

a2 : Les suppurations profondes (abcès périnéphrétique, dilatation des bronches, suppuration bronchique, abcès sous-diaphragmatique, abcès du petit bassin...) qui ne font pas toujours la preuve de leur origine.

L'altération massive de l'état général , le caractère oscillant de la température, s'accompagnant de frissons et évoluant dans un contexte étiologique souvent bien précis (salpingite, pyélonéphrite ...) seront autant d'arguments justifiant la recherche d'un foyer infectieux profond. Mais il conviendra dans tous les cas de multiplier les hémocultures lors de décharges bactériémiques au moment du frisson.

L'abcès amibien du foie mérite une mention spéciale car le diagnostic entre lui et le paludisme est particulièrement difficile parfois parce que les pays à dysenterie sont très souvent aussi des foyers de malaria.

En faveur de l'amibiase hépatique plaideront :

- Les antécédents de dysenterie amibienne,
- L'irrégularité extrême de l'apparition des accès fébriles,
- La douleur de l'hypochondre droit, constante, irradiée en bretelle vers l'épaule droite majorée à l'ébranlement du foie,
- L'hépatomégalie
- L'aspiration de pus par la ponction exploratrice du foie.
- Enfin l'heureux résultat du traitement par l'Emetine.

a3 - Les fièvres biliaires.

L'infection des voies biliaires secondaire à une lithiase est le plus souvent en cause sous forme d'angiocolite, de cholecystite calculieuse, d'angiocholecystite,

En même temps que l'accès fébrile, certains symptômes signalent l'origine hépatobiliaire des accidents : Ce sont :

- . des troubles digestifs, tels que l'inappétence, des nausées, un état saburral de la langue, de la diarrhée bilieuse ou la décoloration des selles.
- . une teinte sub-ictérique des conjonctives et même parfois un ictère fébrile franc.
- . Une sensation de pesanteur hépatique et quelquefois des douleurs à type de colite hépatique plus ou moins franche.
- . Un point douloureux vésiculaire.
- . Deux signes négatifs s'inscrivant en outre contre le diagnostic de paludisme : Il n'y a ni splénomégalie, ni anémie.

a4 : Les fièvres urinaires :

L'accès fébrile réalisé par une infection urinaire présente beaucoup de similitudes avec celui du paludisme :

- . Même début brutal avec frissons,
- . Même évolution paroxystique.

Le diagnostic reposera :

- . sur les antécédents,
- . sur le contexte douloureux lombaire et urinaire (dysurie, brûlures mictionnelles, pollakiurie, pyurie ...)
- . Les examens d'urine (uroculture).

L'hémogramme, modifié dans le sens de la formule de suppuration par ces diverses infections, est un bon signe d'orientation dans la plupart des cas, malgré l'infidélité de la formule au cours du paludisme aigu (leuconeutropénie habituelle mais inconstante).

b - Avec d'autres affections ne s'accompagnant pas d'hyperleucocytose et de polynucléose qui sont donc plus facilement confondues que les précédentes . Ce sont :

b1 : Les fièvres thyphoïdes simulées de très près par le paludisme d'invasion à forme sévère et par certaines rechutes de la fièvre tierce maligne (*P. falciparum*)

La confusion ne semble pas devoir durer longtemps car le tableau insidieux du premier septenaire avec température progressivement ascendante - puis continue - pouls relativement lent - langue saburrale -diarrhée moyennement abondante - bronchite - céphalées - insomnie -épistaxis - ne ressemble guère à celui du paludisme pseudo-continu qui survient brusquement avec une fièvre rapidement élevée, toujours notablement rémittente à un certain moment du nycthémère, des vomissements bilieux alimentaires, un pouls rapide en concordance avec la température. La ressemblance est plus grande si le paludisme de type rémittent continu s'accompagne de stupeur, de prostration, de diarrhée et prend, autrement dit, l'aspect typhique.

b2 : Les brucelloses dont la fièvre est loin d'être toujours ondulante et assez souvent de type rémittent ou irrégulier.

b3 : La tuberculose : Soit dans ses formes diffuses (tuberculose miliaire, typhobacillose), soit par le fait de localisation profonde dont les manifestations ne sont pas toujours évidentes (méningite, adénopathie profonde, atteinte splénique) est facilement méconnue.

b4 : La grippe et diverses rickettsioses.

2 - Avec certains syndromes spléno-anémiques fébriles notamment :

a) Le Kala-Azar :

Lorsqu'il s'agit d'un malade venant d'un pays où Kala-Azar et paludisme coexistent, il n'est pas absolument exceptionnel de voir le diagnostic de K.A méconnu pendant quelques temps, d'autant plus que la fièvre , l'anémie et la leucopénie sont des symptômes communs aux deux affections.

L'importance de l'hépatosplénomégalie , l'absence d'hématozoaire doivent inciter à poursuivre les recherches qui permettront de mettre en évidence les leishmanias dans la moelle osseuse ou dans la rate.

b) Certaines hémopathies malignes.

(maladie de Hodgkin - réticulose maligne - leucose aigue ...) dans leurs formes splénomégaliqes pures avec fièvre souvent irrégulière, pseudo-palustre, peuvent être la source de confusion, tout au moins au début de leur évolution. On peut en dire presque autant de certaines collagénoses et surtout de la maladie périodique.

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

A - Traitement. (voir planche page 118)

- 11 cas sur 15 ont été traités par la Chloroquine (NIVAQUINE (R)) per os, à raison de 0,600 g par jour pendant 5 jours consécutifs, complétée par une cure de Primaquine (R) (3 comprimés par jour pendant 15 jours) afin de les déparasiter totalement en supprimant les formes exo-érythrocytaires.

L'apyrexie a été obtenue en 48 à 72 heures. Les hématozoaires ont disparu du sang dans les mêmes délais.

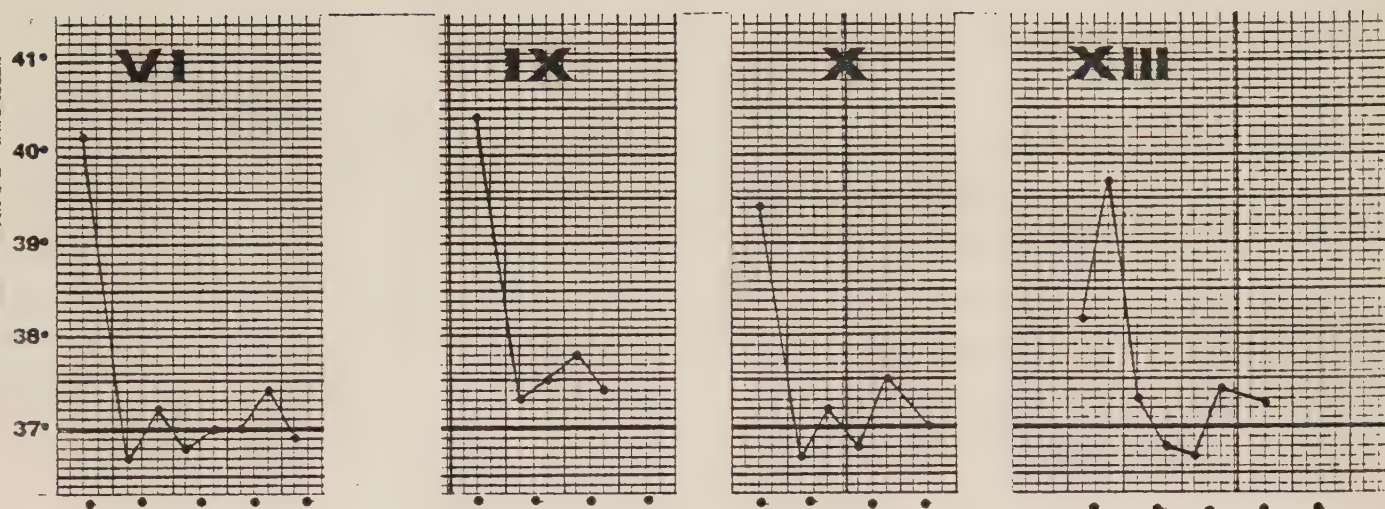
- Un patient (Obs. XIV) qui présentait un paludisme à *Plasmodium falciparum* malgré une chimioprophylaxie correcte à la Nivaquine, a reçu per os une association sulfamide retard -pyriméthamine (FANSIDAR (R) comp. dosé à 0,500 g de sulfadoxine et 0,025 g de pyriméthamine) en 4 cures à 10 jours d'intervalle à raison de 3 comprimés par cure, avec de bons résultats cliniques et parasitologiques au bout de deux cures.

L'indication du FANSIDAR à titre curatif paraît justifiée en cas d'infection par une souche plasmodiale résistante aux amino-4-quinoléiques. On y pensera en face d'une contamination venant d'Asie du Sud-Est ou d'Amérique latine et même chez des malades revenant d'Afrique et affirmant avoir suivi une prophylaxie correcte par la chloroquine par exemple (cas de notre patient).

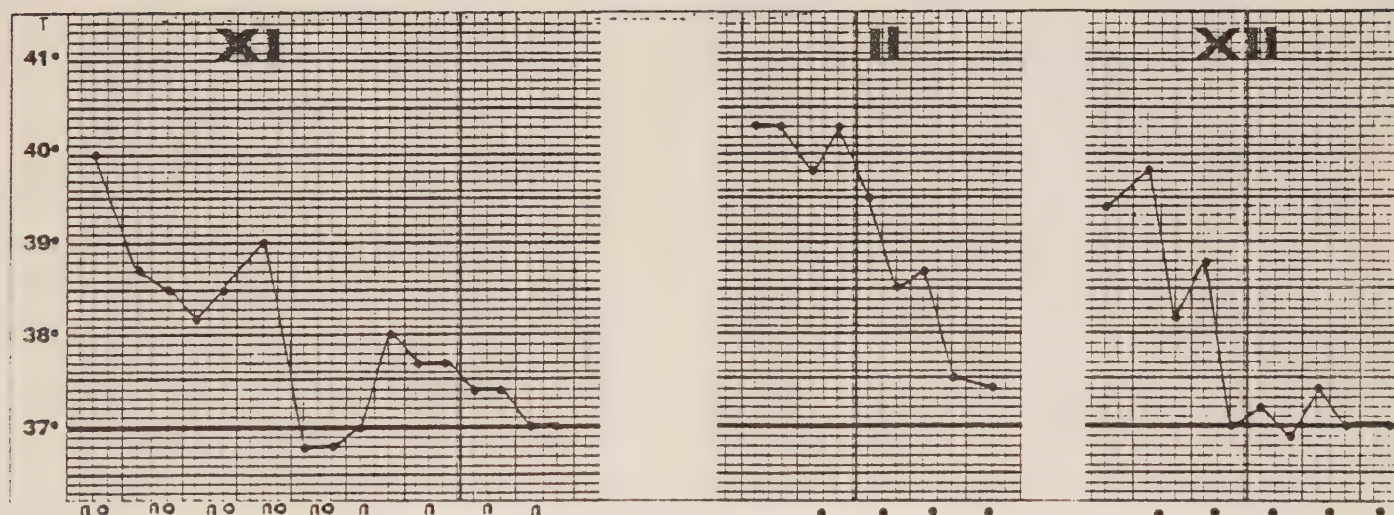
Si la voie orale est impossible, on utilisera le FANSIDAR IM à raison de 2 ampoules chez l'adulte et une demi à une ampoule et demi chez l'enfant par cure (0,020 g de pyriméthamine et 0,400 g de sulfadoxine par ampoule).

- Un autre malade (Obs XI) a été traité par l'association (FLAVOQUINE (R) 3 comprimés par jour - sulfate de quinine 1,5g par jour) pendant 5 jours puis par le sulfate de quinine seul pendant 4 jours. Une apyrexie stable a été obtenue à partir du 7^e jour.

- Enfin, dans l'observation II, le protocole thérapeutique



CHUTE THERMIQUE BRUTALE - APYREXIE STABLE - GUERISON

CLOCHER THERMIQUE SECONDAIRE
LYSIS - GUERISONFIEVRE QUOTIDIENNE DEGRESSIVE -
GUERISONEXEMPLES TYPIQUES DE COURBES THERMIQUES

(Après mise en route du traitement.)

Légende: 6 Comprimés/ jour de NIVAQUINE •
3 Comprimés/ jour de FLAVOQUINE °
1,5 g / jour de Sulfate de QUININE n

comprenait une cure radicale de NIVAQUINE (6 comprimés par jour pendant 5 jours) suivi d'un traitement de consolidation à la Rhodopréquine (3 comprimés par jour pendant 5 jours) , aboutissant à une apyrexie définitive à partir du 4° jour.

B - Prophylaxie.

Dix de nos 15 patients n'avaient pas suivi correctement leur chimioprophylaxie. Mieux, cinq d'entre-eux par ignorance le plus souvent, n'avaient rien pris. Les cinq autres avaient suivi un schéma prophylactique correct mais de trop courte durée ou alors consommaient de la Nivaquine de façon trop discontinue.

Ses limites ont également été soulignées puisque 4 malades qui avaient respecté scrupuleusement une chimioprophylaxie à la Nivaquine ont néanmoins présenté un paludisme.

Nous rappelons donc que la meilleure prophylaxie individuelle consiste pour l'adulte devant effectuer un séjour en zone d'endémie, à prendre, chaque jour, six jours sur sept, un comprimé de Chloroquine (Nivaquine), dosé à 100 mg dès le jour du départ, pendant toute la durée du séjour et 45 jours à 2 mois après le retour.

Un schéma moins efficace mais suffisant est réalisé par la prise d'un comprimé (à 0,10g) de Nivaquine tous les deux jours (soit trois fois par semaine) ou par la prise de 3 comprimés une fois par semaine (obs. III).

La prise de 3 comprimés de FLAVOQUINE (R) - dosé à 0,20g - une fois tous les 15 jours a les mêmes limites.

Pour l'enfant, à titre préventif, la Nivaquine sera administrée à une posologie réduite en fonction de l'âge (75mg entre 6 et 12 ans - 50 mg/j entre 3 et 6 ans - 25 mg/j entre 1 et 3 ans -)

Dans les régions avec chloroquino-résistance, on peut utiliser une prise chaque 15 jours de FANSIDAR (1 comp./20 kg de poids), s'il n'existe pas de contre-indications aux sulfamides et seulement pour des périodes brèves.

Cependant, tant que l'apparition de souches à *P.falciparum* résistantes à la chloroquine n'a pas fait sa preuve en Afrique, cette application ne se justifie pas, d'autant plus qu'elle risque de rendre résistantes des bactéries pathogènes, , tel le méningocoque, pour lesquelles la sulfamidothérapie reste une arme indispensable.

C O N C L U S I O N S

Par cette étude, nous avons donc tenu à exposer certains aspects cliniques et les difficultés diagnostiques du paludisme aigu, actuellement observé en France.

Il en ressort que :

- Les occasions de contracter le paludisme pour un Européen sans défense immunologique naturelle se multiplient du fait du volume croissant des déplacements et séjours en zone d'endémie, qu'il s'agisse de séjours vacanciers ou professionnels, même très brefs.

- Si la quasi-totalité des observations rencontrées relève de cas importés, la malaria autochtone reste toujours possible, soit par réapparition de petits foyers de résurgence, soit par transfusion sanguine (paludisme transfusionnel.)

- Le polymorphisme symptomatique de l'affection palustre rend bien souvent son diagnostic délicat ; Ce dernier sera évoqué quelle que soit la symptomatologie accompagnatrice qui peut induire en erreur :

- Systématiquement et en premier lieu chez tout fébricitant rentrant d'une zone d'endémie au nom de ce seul antécédent géographique.

- Surtout si la fièvre est continue ou remittente et même s'il n'y a pas de splénomégalie.

- Sans tenir compte de la chimioprophylaxie à laquelle le patient a pu se soumettre.

- Trois paramètres nous semblent importants dans le déterminisme des formes graves (accès pernicioeux) du paludisme observé en pays tempérés :

- L'intensité et la qualité de l'apport parasitaire,
 - La réceptivité du terrain (absence de l'immunité naturelle de l'Européen).

- L'absence de chimioprophylaxie spécifique.

- Que les erreurs diagnostiques demeurent fréquentes en métropole par méconnaissance des aspects souvent déroutants de l'invasion palustre.

A propos de 15 cas, nous rappelons qu'il faut savoir penser à

ce diagnostic devant :

- . un embarras gastrique fébrile,
- . un épisode pseudo-grippal avec parfois méningisme,
- . une fièvre continue pseudo-typhoïdique,
- . une fièvre rémittente et en règle générale devant toute pyrexie (oscillante, récurrente...) qui ne fait pas sa preuve.
- . une anémie aigue fébrile s'accompagnant parfois d'un ictère hémolytique réalisant alors la classique fièvre rémittente bilieuse.
- . une encéphalopathie aigue fébrile (neuropaludisme) où dominant les troubles de la conscience en raison de l'urgence thérapeutique qu'elle représente. Dans l'observation de neuropaludisme que nous rapportons, un syndrome cérébelleux était au premier plan.

- La sensibilisation des voyageurs sur la nécessité d'une chimio-prévention antipalustre bien conduite devrait donc permettre de réduire la fréquence de ces formes pernicieuses qui demeurent la cause de mort la plus fréquente chez les malades rentrant de zones tropicales ou équatoriales.

Le Président de la Thèse
Professeur A. BERTOYE.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 4 octobre 1977

Le Président de l'Université
CLAUDE BERNARD LYON I

Le Directeur
de l'U.E.R LYON-NORD

Professeur Agrégé
J.P NEIDHARDT

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AMBROISE THOMAS (P), GARIN (JP) et KIEN TRUONG (T)
Interêt de l'immuno-fluorescence dans le dépistage et l'étude épidémiologique des paludismes humains.
Bull.Org.Mond. Santé , 1971, 44 , 699-706.
- 2 - ANDRE (LJ) et MAILLOUX (C)
Acquisitions récentes en immunologie et paludisme.
Rev. Prat., 1977, 27, 2355-2361.
- 3 - ARMENGAUD (M), AUVERGNAT (JC) et VAYSSE (C)
Accès pernicieux palustre et neuropaludisme.
Rev.Méd. Toulouse, 1970, 6 , 681-688.
- 4 - AUBRY (G), SEVENET (G) et PORTIER (A)
Paludisme.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Maladies infectieuses, 1953, fasc. 8079 A 60.
- 5 - BARBOTIN (M), THOMAS (J) et ANDRE (LL)
Données actuelles sur l'accès pernicieux palustre.
Méd. Trop., 1970, 30, 530-541.
- 6 - BASTIN (R) et CHARMOT (G)
Aspects cliniques du paludisme en France.
Rev. Prat. 1977, 27 , 2365 - 2373.
- 7 - BERNARD (R) et COMBES (JC)
Le paludisme chez l'enfant.
Rev. Prat., 1973, 23 , 4197 - 4213.
- 8 - BERTRAND (Ed) et LEBRAS (M)
L'insuffisance rénale aigue du paludisme à Plasmodium falciparum.
Presse Méd. 1971, 79 , 1239-1240.

- 9 - BERTRAND (Ed) et coll.
50 cas de paludisme aigu.
Bull.Soc.Path.Exot., 1975 , 68 , 456-466.
- 10 - BILLET
Du paludisme à forme typhoïde.
Rev.Méd., 1902, 22 , 1019-1077
- 11 - BLANC (F) , NOSNY (Y) et FARISSE (P)
Les aspects actuels du paludisme en France.
Bull.Ac.Nat.Méd., 1972, 156, 794-807.
- 12 - BOUDIN (J) et LAFONTAINE (G)
A propos d'une recrudescence du paludisme parmi le personnel naviguant de l'aviation commerciale.
Conc.Méd., 1961, 83, 4687-4688.
- 13 - BOURDEL (Ch)
Les maladies de safari.
Thèse médecine Lyon, 1970.
- 14 - BOUVIER (JB) , THENOT (A) , PASSERON (J) , et DEMUTH (L) .
Le paludisme, maladie d'actualité.
Méd.Interne, 1967, 2 , 739-749.
- 15 - CARCY (JB)
Paludisme.
Rev. Méd. Toulouse, 1967, 3 , 191-209.
- 16 - CARROT et FABIANI (G)
Syndrome douloureux abdominal palustre
Bull.Soc.Path.Exot., 1938, 31, 841-843.

- 17 - CHAPTAL (J), HARANT (H) , JEAN (R) et DELAGE (Melle)
Etude sur le paludisme infantile.
Rev. Méd., 1964, 5 , 619-630.
- 18 - CHARMOT (G), ANDRE (LJ) et BRICAIRE (F)
Rate et paludisme, problèmes immuno-pathologiques.
Prophylaxie et traitement du paludisme.
Rev.Prat., 1977, 27, 2387-2405.
- 19 - COLLOMB (H) et REY (M)
Etude E.E.G. de l'accès palustre.
Rev.Neurologique, 1959, 100, p.392.
- 20 - COULAUD (JP), VACHON (F), GIBERT (C) et VERNANT (D)
L'accès pernicieux.
Rev. Prat., 1977, 27 , 2375-2380.
- 21 - COULAUD (JP), MOREL MAROGER (L) et SAIMOT (G).
Néphropathies glomérulaires et paludisme.
Rev.Prat., 1977, 27 , 2381-2385.
- 22 - FRICKER (J)
Le paludisme à forme respiratoire.
Presse Méd. 1939, 47, 967-970.
- 23 - GALLAIS (P)
Les aspects neurologiques du paludisme.
Méd. Trop. 1945, 5 , 3-53.
- 24 - GALLAIS (P)
Epilepsie et paludisme. Propos sur quelques publications récentes.
Sem.hôp.Paris. , 1951, 27, 478-488.

- 25- GARIN (Ch) et CARRAUD (G)
 Manifestations digestives du paludisme.
 Journal Médecine Lyon, 1945, 26, 525-529.

- 26- GARIN (JP), AMBROISE THOMAS (P), KIEN TRUONG (T) et SALIOU (P)
 Evolution des anticorps fluorescents au cours du paludisme humain
 par malariathérapie à *Plasmodium vivax*.
 Bull.Org.Mond.Santé, 1971, 44, 689-699.

- 27- GARIN (JP), AMBROISE THOMAS (P) et KIEN TRUONG (T)
 L'immuno-fluorescence dans les paludismes humains observés en dehors des
 zones d'endémie palustre.
 O.M.S. Who/MAL/70. 729.

- 28- GARIN (JP), Melle MONIER (P), Melle MOJON (M) et WOEHRLE (R)
 Syndrome cérébelleux au cours d'un neuropaludisme.
 Livre jubilaire du Pr.Girard (Lyon), 1976, 181-186.

- 29- GASCARD (E), ROUZAUD (M) et ROQUE (G)
 Accès pernicieux palustre à forme pulmonaire.
 Marseille Méd., 1968, 105, 713-718.

- 30- GENTILINI (M), DUFLO (B) et CARBON (C).
 Médecine Tropicale.
 Flammarion Edit., 1972, 9-44.

- 31- GENTILINI (M), DANIS (M), RICHARD-LENOBLE (D) et FELIX (H).
 Recrudescence du paludisme d'importation (à propos de 30 cas récents)
 Ann.Méd. Int. , 1975, 126 , 819-827.

- 32- GILLY (R), AUBERT (L) et ANDRE (LJ)
 Formes cliniques et traitement de l'accès pernicieux palustre.
 Méd. Trop., 1965, 25, 1-6.

- 33 - GIRIER (L) et DOUCHET (Ch)
Aspect actuel du paludisme observé en France.
Gaz.Hôp., 1965, 19, 985-990
- 34 - GOURIOU (E)
Eruption morbiliforme et urticaire d'origine palustre.
Bull. Soc.Path.Exot., 1938, 31, 614-617.
- 35 - GRISLAIN (J) .
Paludisme du nourrisson.
Ann.Ped., 1963, 39, 31-37.
- 36 - GUIGNARD (J) .
Le paludisme pernecieux du nourrisson et del'enfant ; Considérations cliniques, pronostiques et thérapeutiques.
Ann.Ped., 1965, 41, 646-656.
- 37 - JOYEUX (Ch) .
Précis de médecine des pays chauds.
Masson et Cie Editeurs , Paris , 1950, 4° Edition.
- 38 - LAFONT (J) .
Les formes pseudo-péritonéales du paludisme.
Progrès Méd., 1936 , 46 , p.1784.
- 39 - LAVERAN (A)
Traité du paludisme.
Masson et Cie Editeurs, Paris , 1907, 2° édition.
- 40 - LEBON (J) et FABREGOULE (M)
Formes cliniques du paludisme aigu.
Sem.Hôp.Paris, 1949,25, 3217-3223.

- 41 - LE BRAS (M), EKRA (A), BEDA (B), MARTINE (J) et BERTRAND (Ed)
L'insuffisance rénale aigue du paludisme d'invasion à Plasmodium
falciparum.
Conc.Méd., 1975, 97 , 4034-4043.
- 42 - LE DANTEC (A)
Précis de pathologie exotique.
Doin éd., Paris , 5° édition, 1929.
- 43 - LEMERCIER (G), BERT (J), NOUHOUAYI (A), REY(M) et COLLOMB (H)
Le neuropaludisme, aspects électro-encéphalographiques, neuro-
pathologiques, problèmes physiopathologiques.
Pat. Biol., 1969, 17 , 459-472.
- 44 - LORANDO et Coll.
Purpura et paludisme.
Bull.Soc.Path.Exot., 1938, 31 , 290-294.
- 45 - MARADON DE MONTYEL
Impaludisme et épilepsie.
Rev.Méd., 1899, 19 , 921-951.
- 46 - MARCHOUX (E)
Le paludisme.
Nouveau traité de médecine et de thérapeutique, fasc.V, Librairie
J.B. Baillière et Fils, 1926.
- 47 - MARTIN (E)
Les formes aigues du paludisme.
Presse Méd., 1960, 68 , 973-975.
- 48 - MAURIC (G), MERAB (A) et EL KHAZEN (F)
Les difficultés du diagnostic du paludisme aigu.
Sem.Hôp.Paris, 1950, 26 , 3313-3315.

- 49 - MEERSSEMAN (F)
Les manifestations pleuropulmonaires au cours du paludisme.
Progrès Méd., 1937 , 18 , 666-670.
- 50 - MOJON (M)
Reconnaître et traiter le paludisme en France.
Cah.Méd., 1977, 2 , 1225-1227.
- 51 - MORENAS (L)
Paludisme à manifestations pulmonaires.
Lyon Médical, 1941 , 165 , 224-227.
- 52 - MORETTI (G)
Accès pernicieux algide et choc médical.
J.Méd. Bordeaux, 1950, 127 , 676-685.
- 53 - MORETTI (G)
L'accès pernicieux palustre et son traitement.
Presse Méd., 1951, 59, p.313.
- 54 - MORETTI (G)
Formes cliniques du paludisme d'invasion.
Presse Méd., 1951, 59 , p.687.
- 55 - MORETTI (G) et MANDOU (R)
Paludisme.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Maladies Infectieuses, 1966,
8089 A¹⁰ , 8089 A³⁰ - 8089 A⁵⁰.
- 56 - MORETTI (G), STAEFFEN (J), LE BRAS (M), et BROUSTET (A).
Le Paludisme d'invasion à propos de 15 cas.
Conc.Méd., 1968, 90 , 4468-4481.
- 57- MOURADIAN (H)
Les broncho-pneumopathies paludéennes.
Paris Médical , 1932, 120 , 349-357.

- 58 - NAUCIEL (C) et SICARD (D)
Le Paludisme en France.
Rev.Méd., 1967, 8 , 433-439.
- 59 - NOUHOUAYI (A)
Les aspects neurologiques du paludisme à Plasmodium falciparum.
Thèse médecine Dakar, 1967.
- 60 - PENE (P) et TOUZE (JE)
Les formes graves du paludisme. Diagnostic et indications thérapeutiques
Conc.Méd., 1976, 98 , 2269-2278.
- 61 - PERRAULT (M), VIGNALOU (J) et MICHAUT
Sur un cas de paludisme à forme méningée.
Paris Médical, 1949, 137 , 299-300.
- 62 - PEYRAMOND (D)
Place de la C.I.V. dans l'évolution maligne des maladies infectieuses.
Thèse Médecine Lyon, 1976.
- 63 - PORTAL (A), POUJOL (J), LAVERDANT (Ch) et LOMBARD (J)
A propos des formes graves du paludisme en France.
Ann.Méd. Interne, 1971, 122 , 397-403.
- 64 - PORTIER (A), BOULARD (C) et MASSONAT (J)
Les complications pulmonaires du paludisme aigu.
Sem.Hôp.Paris. 1951, 27 , 3083-3099.
- 65 - PORTIER (A), DUZER (A) et CHATELAIN (P)
Diagnostic du paludisme aigu.
Gaz.Méd. France, 1965, 72 , 517-526.
- 66 - ROBERT (JM)
Accès pernicieux à Plasmodium falciparum (à propos de deux observations).
Thèse Médecine Lyon , 1973.

- 67 - ROMBOURG (H)
Le traitement du paludisme par l'association d'un sulfamide retard
et d'une diamino-pyrimidine.
Thèse Médecine Strasbourg , 1969.
- 68 - ROUSSET (JJ)
Réflexions sur la mort d'un champion cycliste (ce qu'il faut savoir
du paludisme)
Soc.Et.Méd.Cyclisme, 1967, 27 , 25-27.
- 69 - ROUSVOAL (J)
Intérêt diagnostique du myélogramme dans le paludisme.
Thèse Médecine Lyon, 1972.
- 70 - SAIMOT (G), GAUDEUL (P) et COULAUD (JP)
Les formes aiguës graves du paludisme.
Méd. Mal. Infect., 1971, 1 , 9-22.
- 71 - SARROUY (Ch), BOUTARD (Cl), PORTIER (A), et MASSONAT (J)
Les néphrites palustres.
Sem.Hôp. Paris, 1951, 27 , 1173-1186.
- 72 - SCHNEIDER (J)
Le paludisme dans la pratique médicale courante.
Rev. Prat., 1965, 15, 227-233.
- 73 - SICARD (D)
Paludisme.
Rev.Méd., 1972, 13 , 1707-1713.
- 74 - SIGUIER (F), PIETTE, COBLENTZ (B), LEMENAGER et TRELAT
Réflexions sur certains paludismes pernicioeux actuellement
observés en France.
Bull. et Mém.Soc. Méd.Hôp. Paris, 1949, 65 , 1329-1334.

- 75 - SIGUIER (F)
Le paludisme pernecieux méconnu des rapatriés coloniaux.
Sem. Hôp. Paris, 1950, 26 , 2055-2058.
- 76 - THIODET (J), BOULARD (C), FOURRIER (A) et RAFFI (A)
Accès pernecieux palustre à Plasmodium malariae.
Bull et Mém.Soc.Méd. Hôp. Paris, 1949, 65 , 745-747.
- 77 - THIODET (J) et FOURRIER (A)
Sur un asthme d'origine palustre guéri par la Nivaquine.
Algérie Méd., 1949, 4 , 162-163.
- 78 - THIODET (J), SAOLI (P) et FOURRIER (A)
Le paludisme pernecieux de l'adulte.
Sem. Hôp. Paris, 1951, 27 , 1168-1173.
- 79 - VACHON (F), CARBON (C), BEAUFILS (P) et VIC-DUPONT (V)
L'insuffisance rénale aigue du paludisme pernecieux.
Nouvelle presse Médicale, 1973 , 2 , 1035-1039.
- 80 - VIC-DUPONT (V), VACHON (F), EMILE (J) et CARBON (C)
Paludisme cérébral avec coma profond et insuffisance rénale aigue.
Bull. et Mém. Soc.Méd. Hôp. Paris, 1967 , 118 , 1239-1250.
- 81 - VINCENT (H) et RIEUX (J)
Nouveau traité de médecine.
Masson et Cie Editeurs, 1924, 2° éd., fasc. V, 115-224.

TABLE DES MATIERES

I. HISTORIQUE.....	p.	1
II. INTRODUCTION.....		6
III. CIRCONSTANCES D'APPARITION.....		8
IV. MATERIEL D'ETUDE.....		13
A. Critères de sélection.....		14
1. Ethnie		
2. Antécédents		
3. Symptomatologie inaugurale		
4. Données parasitologiques et biologiques		
B. Observations.....		15
V. ETUDE ANALYTIQUE.....		65
A. Circonstances étiologiques.....		66
1. Motivations de déplacement		
2. Lieu et durée du séjour		
3. Chimio prophylaxie		
4. Espèce plasmodiale et durée d'apparition des symptômes.		
B. Analyse symptomatique.....		70
1. Signes généraux.....		70
a) fièvre		
b) frissons		
c) sueurs		
2. Signes fonctionnels.....		74
a) syndrome douloureux		
b) syndrome digestif		

3. Signes viscéraux	74
a) rate	
b) foie	
c) ictère	
4. Autres signes viscéraux.....	76
5. Signes neurologiques.....	77
6. Signes hématologiques et humoraux	84
a) signes hématologiques	
b) signes humoraux	
 VI - AUTRES FORMES CLINIQUES.....	 90
A - Formes pulmonaires.....	91
1- Les complications contemporaines des accès.....	92
2- Les pneumonies du décours des accès.....	94
B - Formes rénales.....	95
1- Les glomérulopathies aiguës.....	95
2- L'insuffisance rénale aiguë.....	96
C - Formes digestives.....	98
1 - Les formes pseudo-péritonéales.....	98
2 - La forme pseudo-dysentérique.....	99
D - Formes rares.....	99
1 - Les manifestations cutanées.....	99
2 - Les formes cardio-vasculaires.....	100
3 - Les autres formes neurologiques.....	100

VII - DIAGNOSTIC.....	102
A- Diagnostic positif.....	103
1- Interrogatoire.....	103
2- Clinique.....	105
3- Biologie.....	106
B- Diagnostic différentiel.....	110
1- Devant une fièvre.....	112
2- Avec certains syndromes spléno-anémiques fébriles.....	115
VIII - PROPHYLAXIE et TRAITEMENT.....	116
IX - CONCLUSIONS.....	121
X - BIBLIOGRAPHIE	124

